

## Strategii terapeutice in ALI/ARDS. Recomandari SRATI 2009

Gabriela Droc, Daniela Filipescu, Dana Tomescu,  
Dorel Sandesc, Radu Stoica, Dan Tulbure\*

Obiective:

1. Definirea notiunilor ALI/ARDS
2. Probleme specifice ale ventilatiei mecanice in ALI/ARDS si studiile ce le sustin
3. Terapia volemica si utilizarea cateterului de artera pulmonara
4. Manipulare farmacologica
5. Algoritm simplificat de tratament

### Definitie

ALI (acute lung injury) și ARDS (acute respiratory distress syndrome) sunt forme deosebit de grave de insuficienta respiratorie. Ele reprezinta două etape evolutive ale aceleiași suferințe pulmonare caracterizată de hipoxemie și de infiltrate pulmonare difuze care rezultă dintr-o permeabilitate vasculară pulmonară crescută, fenomen denumit și edem pulmonar non-cardiogen.

Datorita numarului mare de cazuri, a cheltuielilor insemnate de spitalizare pe care le genereaza si mai ales din cauza mortalitatii crescute, reprezinta o problema de sanatate publica. Mortalitatea prin aceasta suferinta nu a inregistrat descresteri semnificative din 1994 (1) odata cu definirea notiunilor si pana in prezent si este mai mare in studiile multicentrice decat in cele observationale (pana la 45% fata de 35%) (2). Poate afecta pacienti de orice varsta și se caracterizează printr-o instalare rapidă după un fenomen declanșator ce poate fi cel mai adesea ușor identificat. Dintre aceste fenomene fac parte: injuria directă pulmonară dată de un proces pneumonic

---

\* Pentru corespondenta: Gabriela Droc – Institutul Clinic Fundeni, Sos Fundeni 258, Bucuresti, e-mail: gabi.droc@hotmail.com

sau bronhopneumonic, aspirația de conținut gastric contuzia pulmonară și altele și leziuni indirecte precum în sepsis ce poate fi dat de o peritonită spre exemplu sau pancreatită acută severă, politraumatism, șoc hemoragic, arsuri și politransfuzii (3). Unele suferințe vor genera mai ușor ARDS decât altele, cum este de exemplu cazul sepsisului. Descoperiri recente au arătat ca există o predispoziție genetică pentru aceste suferințe (4-6).

Indicele de oxigenare unanim acceptat care definește însăși noțiunile de ALI și ARDS este raportul  $PaO_2/FiO_2$ . El necesită o probă de sânge arterial însă precum și accesul rapid la un aparat de gazometrie sanguină ceea ce nu este posibil în toate centrele. Un studiu recent propune utilizarea unui alt raport  $SpO_2/FiO_2$  care reflectă corect și este corelabil cu indicele clasic de oxigenare a pacienților. Astfel valoarea de 300 a Raportului  $PaO_2/FiO_2$  este echivalentă cu 315 în noul indice și 200 cu 235 valori utilizabile atât diagnostic cât și ca elemente de urmărit în evoluție (7).

## Probleme specifice ale ventilatiei mecanice în ALI/ARDS și studiile ce le susțin

### • Ventilatia protectiva

Intubatia orotraheala și ventilatia mecanică sunt aproape întotdeauna obligatorii atunci când avem de a face cu hipoxemia din ALI/ARDS. Până nu de mult principalul tel al ventilatiei mecanice era normalizarea gazelor sangvine și acest lucru se putea obține printr-un minut volum crescut și o fracție inspirată de oxigen crescută. Pentru obținerea minut volumului mare se foloseau volume curențe mari de 10-15 ml/kg justificabile prin tendința de recrutare a acelor alveole colabate. Ventilatia mecanică, deși salvatoare de viață, s-a demonstrat că poate induce sau agrava leziunile pulmonare, fenomen denumit injurie pulmonară indusă de ventilator (VILI = ventilator induced lung injury)(8-12).

Schimbarea obiceiurilor ventilatorii cu introducerea ventilatiei cu volume mici a dus la scăderea inflamației sistemice cu impact favorabil asupra supraviețuirii. Primul semn că mortalitatea poate fi redusă la pacienții cu ARDS s-a obținut în urma cercetării comparative a două modalități ventilatorii utilizând un volum clasic de 12 ml/kg sau utilizând un volum mic de 6 ml/kg (13). Aceasta din urma modalitate a fost denumită **ventilație protectivă** datorită rezultatelor promitatoare pe care le-a înregistrat. Studiul condus de Amato din 1998 (14) pe 53 de pacienți demonstrează pentru prima dată beneficiile ventilatiei protective versus ventilatie conventională: mortalitate mai mică la 28 de zile, reducerea timpului de desprindere de ventilator și un număr mai mic de complicații (barotrauma) ale ventilatiei mecanice. El

este urmat de un studiu mai mare efectuat de ARDS network (15) care a cuprins un numar de 861 de pacienti randomizati in doua grupe spre a fi ventilati cu volume mici  $V_t=6\text{ml/kg}$  sau volume conventionale  $V_t=12\text{ml/kg}$  dar urmarindu-se in secundar si pastrarea unor presiuni ventilatorii care sa nu depaseasca  $30\text{cm H}_2\text{O}$ . Rezultatele inregistrate arata o scadere spectaculoasa a mortalitatii la 31% in grupul cu ventilatie protectiva fata de 40% in cazul ventilatiei conventionale. Acest mare beneficiu nu a mai fost regasit insa, in mod inexplicabil in studii mai mici ce s-au desfasurat in aceeasi perioada (16).

In mod traditional ventilatia mecanica utilizeaza volume de  $12\text{--}15\text{ ml/kg}$ . aceste volume sunt mai mari decât cele folosite de subiectul normal în conditii de repaus care se situează la un nivel de  $7\text{--}8\text{ml/kg}$ , dar sunt necesare pentru a obtine normalizarea presiunilor partiale ale gazelor sanguine si mai ales ale pH-ului sanguin. In urma atelectaziilor și edemului zonele pulmonare ventilate la pacientii cu ARDS sunt reduse iar presiuniile ridicate necesare inspirului sugereaza prezenta distensiei excesive impusa zonelor ventilate. Din studiile experimentale pe animale s-a observat ca utilizarea voumelor curente mari este cauza hiperinflatiei la nivelul regiunilor normal aerate de plaman precum si generatoare de leziuni traumatice la nivelul epiteliului si endoteliului pulmonar ducand la eliberarea de mediatori pro-inflamatori. Eliberarea acestor mediatori poate determina leziuni pulmonare secundare precum si leziuni la nivelul altor organe. In concluzie o modalitate clasica de ventilatie mecanica, ventilatia cu volume mari poate agrava injuria pulmonara. Exista evidente care sugereaza ca raspunsul inflamator indus de VILI are consecinte sistemice fiind responsabil de disfunctiile organice multiple aparute la pacientii cu ARDS (17;18).

Utilizarea de volume curente mici ar putea duce la scaderea stresului generat de intinderea epiteliului si eliberarea de mediatori inflamatori. Riscul acestei modalitati ventilatorii este aparitia acidozei respiratorii si unui grad de hipoxemie arteriala. Prioritatile se schimbă la acesti pacienti. Nu mai urmarim ca in ventilatia traditionala normalizarea gazelor sanguine (oxigen si bioxid de carbon) si nici macar a pH-ului sanguin si intaietate este acordata ventilatiei protective evitand plamanului o intindere excesiva (19).

In reglarea parametrilor necesari ventilatiei s-au dovedit a fi eficiente, evitand efectele secundare pe care le poate genera aceasta masura terapeutica **volumele curente mici ( $V_t = 5\text{--}6\text{ml/kg}$ ) cu frecvente mai mari** care sa combata acidoza respiratorie. Ele sunt insotite de cea mai mica fractie inspiratorie de oxigen posibila si la cel mai mic nivel de presiune la sfarsitul expirului (PEEP) care sa permita o mentinere a saturatiei arteriale a  $\text{O}_2$  de  $88\text{--}95\%$  sau o presiune partiala a  $\text{O}_2$  in sangele arterial de  $55\text{--}80\text{mmHg}$ .

Presiunea de platou trebuie menținută sub 30mmHg, toate acestea pentru a evita barotrauma și biotrauma pe care le poate induce ventilatia mecanica (20).

Ventilatia în decubit ventral deși îmbunătățește oxigenarea pe termen scurt nu pare să amelioreze nici durata ventilatiei mecanice și nici mortalitatea acestor pacienți. Au fost testate multiple tratamente care încearcă interceptarea unor verigi patogenice dar nici unul nu a dat rezultate încurajatoare pe termen lung (21).

O meta-analiza (22) a aratat că în prezent există:

- 4 studii controlate și randomizate (RCT) ce au comparat ventilatia mecanica cu volume curente mici ( $V_t$ ) cu  $V_t$  mari la același nivel de PEEP la peste 1000 pacienți, (15;16;23;24)
- 3 RCT ce au comparat diferite nivele de PEEP mic în cazul ventilatiei cu  $V_t$  mici la peste 2000 de pacienți (25-27)
- 2 RCT ce au comparat o combinație de  $V_t$  mare cu PEEP mic versus ventilatie cu  $V_t$  mic și nivel mare de PEEP (14,28)

Concluziile desprinse de Putensen și colaboratori după această analiză arată că ventilatia cu  $V_t$  mic a dus la scăderea mortalității comparând cu  $V_t$  mare la același nivel de PEEP, însă beneficiile utilizării unor  $V_t$  mici sunt rezultatul unui singur RCT. Nivelele crescute de PEEP nu au dus la scăderea mortalității comparativ cu un PEEP mai mic în condițiile utilizării unor  $V_t$  mici.

În prezent utilizarea  $V_t$  mic este terapia ventilatorie standard recomandată indiferent de tipul de ventilatie utilizată, în volum sau în presiune. Deși dovedit științific și susținut de medicina bazată pe dovezi modalitatea terapeutică este încă dificil de implementat în practica curentă (29).

#### • Manevrelor de recrutare și utilizarea PEEP

Strategiile de ventilatie protectiva includ pe lângă ventilatia cu volume mici și presiune limitată pentru a reduce agresiunea ce o poate exercita ventilatia mecanica și **utilizarea unor presiuni pozitive la sfârșitul expirului (PEEP) medii sau mari care să îmbunătățească oxigenarea.**

Cei mai mulți pacienți cu ALI/ARDS au nevoie de ajutor pentru asigurarea unei bune oxigenari arteriale. Aceasta se poate obține pe două căi: prin creșterea fracției inspirate de oxigen ( $F_{iO_2}$ ) și a PEEP-ului (presiune pozitivă la sfârșitul expirului). Ambele metode au avantajele și dezavantajele lor și trebuie cântărită cu grijă utilizarea lor, aplicându-le specific în funcție de bolnavi. Toxicitatea oxigenului nu a fost descrisă la subiecți sănătoși la concentrații mai mici de 50%. În cazul folosirii de oxigen 100% mai mult de 40 de ore consecutiv au apărut alterări ale schimburilor gazoase. Plămânul

patologic poate fi însă sensibil la concentrații mai mici. Deși nu se cunoaște relația exactă dintre  $\text{FiO}_2$  și leziunile ce le-ar putea induce la nivelul plămânului patologic din ALI se consideră că utilizarea de nivele sub 0.6  $\text{FiO}_2$  sunt sigure (30;31).

PEEP-ul scade șuntul intrapulmonar îmbunătățește oxigenarea arterială permițând utilizarea unor nivele mai mici de  $\text{FiO}_2$ . Dar nu trebuie uitate efectele adverse ale nivelelor ridicate de PEEP: scăderea debitului cardiac, creșterea spațiului mort, creșterea rezistenței vasculare pulmonare, chiar creșterea edemului pulmonar. Aceste efecte adverse pot fi mai accentuate în cazul plămânului ce a suferit o leziune directă (pneumonie) la care utilizarea PEEP-ului nu va duce la o recrutare alveolară la fel de bună (26;32).

Cu toate studiile efectuate începând cu anii 60 privind utilizarea PEEP-ului nu există încă un consens în ceea ce privește nivelul optim de PEEP care să asigure îmbunătățirea supraviețuirii. Cel mai mare beneficiu pare să fie asigurat de creșterea nivelului de la 0 la 8 cm  $\text{H}_2\text{O}$ . Valori mult mai mari ale acestuia pot duce la atelectraumă (33).

Date fiind beneficiile incerte ale îmbunătățirii tranzitorii a oxigenării la pacienții cu ALI și lipsa informațiilor privind influențarea evoluției pacienților, folosirea de rutină a manevrelor de recrutare nu poate fi nici încurajată, nici descurajată la nivelul cunoștințelor actuale. Manevrelor de recrutare alveolară trebuie gândite de la un bolnav la altul luând în considerare hipoxemia amenințătoare de viață (20,32,34,35).

Dificultatea stabilirii nivelului de PEEP este dată de posibilitatea de a recunoaște cât din plaman este recrutabil. Procentajul de plaman recrutabil este corelat cu severitatea injuriei pulmonare.

#### • Ventilația în decubit ventral

Hipoxemia refractară poate fi tratată cu metode adjuvante precum oxidul nitric sau ventilația cu frecvență mare sau oxigenarea extracorporeală, dar aceste tratamente nu sunt disponibile în orice serviciu. Spre deosebire de ele ventilația în decubit ventral poate fi ușor implementată dar este o tehnică a cărei beneficii versus riscuri trebuie cunoscute (36).

Ventilația în decubit ventral este o modalitate simplă de ameliorare a oxigenării. Mai multe mecanisme sunt implicate în obținerea acestui efect: creșterea volumului pulmonar la sfârșitul expirului, raport mai bun ventilație/perfuzie, modificări regionale de ventilație, modificări în mecanica peretelui toracic (37).

Deși simpla metodă are nevoie de personal numeros fiind nevoie de 3 persoane în medie (între 2-6) pentru a întoarce un adult. Bolnavul cu hipoxemie severă este supus riscurilor de depozitionare a sondei endotraheale sau chiar

de extubare accidentală, de smulgere a cateterelor, de obstrucție a sondei cu secreții ce au fost mobilizate cu repositionarea (36).

Un studiu al lui Gattinoni pe 300 de pacienți cu ARDS deși semnalează ameliorarea oxigenii în decubit ventral, nu găsește nici o ameliorare a supraviețuirii (38).

Intr-un studiu recent Fernandez analizează efectele decubitului ventral instiuit precoce și asociat ventilației protective la pacienți cu ARDS și ajunge la concluzia că această modalitate ameliorează șansa de supraviețuire la acești pacienți. (39). Pentru a lămurii definitiv aspectul sunt necesare și alte studii multicentrice care să cuprindă populații mari de bolnavi (36).

Prone position nu ofera beneficii in termeni de supravietuire la pacientii cu ARDS nici atunci cand sunt impartiti in subgrupe cu hipoxemie moderata sau severa atat la 28 de zile cat si la 6 luni dupa cum o arata un studiu recent efectuat de echipa lui Gatinioni (40).

In concluzie, din motivele mentionate anterior, desi o modalitate aparent simpla de imbunatatire a oxigenarii, ea nu este recomandata a fi utilizata de rutina, ca parte a tratamentului aplicat bolnavului cu ARDS ci mai degraba **rezervata celui cu hipoxemie severa ( $PaO_2/FiO_2 < 100 \text{ mmHg}$ )**, amenintatoare de viata.

## Terapia volemica si utilizarea cateterului de artera pulmonara

Până recent strategia optimă de repleție volemică la pacienții cu ALI/ARDS era neclară. Fiziopatologic lucrurile sunt cunoscute și clare. Edemul pulmonar ce apare secundar creșterii permeabilității capilare, element de bază implicat în fiziopatologia ALI, crește odată cu creșterea presiunii hidrostatice intravasculare și cu scăderea presiunii oncotice. Deși insuficiența respiratorie singură poate fi letală, acești pacienți de obicei mor prin disfuncțiile secundare apărute la nivelul celorlalte sisteme de organe. Observațiile clinice au arătat că terapia de restricție hidrică este benefică acestor pacienți. Primul studiu randomizat, multicentric care să stabilească cu certitudine acest lucru sub egida „The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network” este publicat în 2006. Repleția volemică este făcută diferit la două grupe de pacienți, în primul grup cu repleție „liberală” la cerere, presiunea venoasă centrală (PVC) se menține la 10-14 mmHg și presiunea în capilarul pulmonar blocat (PCWP) de 12-18 mmHg, iar în grupul al doilea cu restricție lichidiană, PVC-ul se menține sub 4 mmHg și PCWP sub 8 mmHg. Deși **terapia de restricție volemică** nu duce la o ameliorare a mortalității la 60 de zile se **asociază însă cu scăderea morbidității**: funcționalitate pulmonară mai bună care se traduce

în reducerea timpului de ventilație mecanică și secundar și a numărului de zile petrecute în terapie intensivă (41;42). O alta importanta concluzie ce se desprinde din acest studiu este ca nu exista o diferenta între morbiditatea (în termeni de disfuncții de organe) și mortalitatea pacienților fie ca terapia de repleție volemică a fost condusă după PVC sau după PCWP. În cazul pacienților cu cateter în artera pulmonară s-au înregistrat însă mai multe incidente legate de cateter. Concluziile acestui studiu coroborate și cu alte studii privind cateterul de artera pulmonară nu îi recomandă utilizarea de rutină la pacienții cu ALI/ARDS.

Se pune problema cum se poate face resuscitare volemică adecvată conform protocolului Rivers (43) și în același timp și restricție volemică spre a proteja plămânul. Raspunsul poate fi găsit prin ierarhizarea corectă în timp a terapiei volemice adresată bolnavului critic. În primele 6 ore de la instalarea suferinței acute este recomandată resuscitarea volemică corectă care să asigure o perfuzie adecvată la nivel celular evitând apariția disfuncțiilor secundare la nivelul organelor, iar ulterior odată instalată suferința pulmonară o restricție de fluide este indicată (44).

## Manipulare farmacologica

### • Inhalarea de oxid nitric

Deoarece mecanismele fiziopatologice ce stau la baza ALI/ARDS presupun alterarea raportului ventilație/perfuzie și hipertensiune pulmonară posibilitatea utilizării oxidului nitric (NO) a generat interes. NO este un vasodilatator selectiv la nivel pulmonar și posedă și interesante proprietăți antiinflamatorii. În practica clinică utilizarea lui a fost rapid adoptată deși nu pe baza unor studii clinice mari. Astfel în 1997 63% din unitățile de terapie intensivă din Europa au raportat utilizarea lui în ALI/ARDS (45).

O meta-analiză făcută în 2003 care a inclus 5 studii mari randomizate nu găsește nici o îmbunătățire a mortalității la pacienții ce au primit NO, și nici o reducere a zilelor de ventilație mecanică; un singur studiu dovedește îmbunătățirea oxigenării (46). O altă meta-analiză ce cuprinde data aceasta 12 studii și un număr considerabil de pacienți (1237) ajunge la aceleași rezultate (47).

În concluzie utilizarea de rutină a NO nu este benefică pacienților cu ALI/ARDS în termeni de ameliorare a supraviețuirii. Oxigenarea este îmbunătățită în primele 24 de ore, uneori ameliorarea durând până la 96 de ore. Riscul de insuficiență renală este mai mare la această categorie de pacienți. Utilizarea NO nu este deci recomandată ca o modalitate terapeutică de rutină la această categorie de pacienți (47).

### • Glucocorticoizi

Corticosteroizii păreau să fie o terapie ideală pentru injuria pulmonară datorită proprietăților lor antiinflamatorii și antifibrotice. Evaluarea lor în studii mari, multicentrice nu a reușit să dovedească utilitatea lor nici în faza inițială, inflamatorie, nici în faza tardivă, fibroasă a ALI/ARDS. Utilizarea lor a trezit îngrijorări cu privire la accentuarea tulburărilor neuromusculare asociate suferinței bolnavului critic, în special atunci când sunt folosite și blocante neuro-musculare (48,49).

Primele studii efectuate au demonstrat ca administrarea de glucocorticoizi în doze mari (30mg/kg metilprednisolon/zi) pentru tratamentul sau prevenirea ARDS-ului nu ameliorează supraviețuirea și poate favoriza apariția și dezvoltarea proceselor infecțioase (50,51).

În ultimul deceniu s-au acumulat date privind administrarea în doze mici și prelungite 1mg/kg/zi de metilprednisolon cu ameliorarea procesului inflamator la nivel pulmonar și un profil favorabil de beneficiu/risc (52-54). Experimental, la soareci aceleași rezultate se pot obține și cu utilizarea pe termen scurt a glucocorticoizilor (55).

Concluziile meta-analizei condusă de Tang (56) în 2009 privind utilizarea corticosteroizilor în tratamentul ALI/ARDS arată ca folosirea de doze mici scade durata de zile de ventilatie mecanică și de sedere în terapie intensivă cu 4 zile, scade severitatea bolii exprimată prin indicii de severitate pulmonară (LIS) cu 18% și a disfuncțiilor organice multiple cu 32%, îmbunătățește oxigenarea exprimată ca raport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Și mortalitatea înregistrează o ușoară scădere fără însă să atingă diferențe semnificative statistice. Autorul încheie prin a sublinia necesitatea unui studiu randomizat și controlat care să fie construit spre a lămurii această problema.

### • Terapia cu surfactant

În ultimii zece ani căutările unor modalități farmacologice care să amelioreze evoluția pacienților cu ALI/ARDS au fost susținute. Până în prezent însă nici o farmacoterapie nu și-a demonstrat eficacitatea prin scăderea mortalității secundare acestei suferințe. Surfactantul exogen a fost administrat prima dată ca modalitate terapeutică în anii 80. Studii randomizate ce au folosit atât surfactant sintetic cât și natural cu administrare intratraheală la pacienții cu ALI nu a dovedit nici un beneficiu la populația adultă îmbunătățirea oxigenării nu durează decât 24 de ore iar supraviețuirea nu este influențată. În cazul copiilor rezultatele sunt mai promițătoare demonstrând atât îmbunătățirea oxigenării cât și a mortalității (57,58).



- **Beta- agonistii adrenergici**

Pornind de la date experimentale care au demonstrat ca perfuzia cu beta-agonisti poate accelera rezolutia edemului alveolar si secundar imbunatateste supravietuirea, Perkins initiaza un studiu clinic cu salbutamol (albuterol) administrat in perfuzie continua timp de 7 zile. El obtine in urma acestui tratament sustinut o scadere a apei pulmonare extravasculare (59).

- **Ketokonazol**

Efectele in ALI/ARDS ale acestui antiinflamator nesteroidian au fost evaluate intr-un studiu multicentric, randomizat, controlat si dublu-orb pe un numar de 234 de pacienti. Ei au primit ketokonazol timp de 21 de zile, tratamentul fiind initiat in 36 de ore de la diagnostic. Concluziile studiului au fost transante: nu se justifica utilizarea lui deoarece nu amelioreaza nici morbiditatea si nu influenteaza mortalitatea (60).

## Algoritm simplificat de tratament

- **Tratamentul suferintei declansatoare (pulmonare sau extrapulmonare) insotit de tratament nespecific de terapie intensiva**
- **Support ventilator (necesar deoarece suferinta poate declansa hipoxemie amenintatoare de viata)(15,22,61):**
  - **ventilatie mecanica cu volume mici** 6ml/kg greutate ideala chiar mai mici pentru mentinerea unei presiuni de platou <30cm H<sub>2</sub>O; frecventa ventilatorie 6-35 pentru pH arterial >7.30;
  - **hipercapnie permisiva** – ca rezultanta a hipoventilatiei generate de volumele susmentionate;
  - utilizarea **manevrelor de recrutare** a teritoriilor alveolare;
  - asigurarea oxigenarii prin urmatoarele **trepte FiO<sub>2</sub>/PEEP**: 0.3/5, 0.4/5, 0.4/8, 0.5/8, 0.5/10, 0.6/10, 0.7/10, 0.7/12, 0.7/14, 0.8/14, 0.9/14, 0.9/16, 0.9/18, 1.0/18, 1.0/22, 1.0/24;
  - ventilatia in volum permite un control mai bun al ventilatiei cu volume mici, dar se poate folosi in egala masura si ventilatia in presiune de obicei mai usor tolerata;
  - **ventilatia in decubit ventral** – analiza de la caz la caz, de obicei rezervata cazurilor de hipoxemie severa.
- **Terapia volemica (62):**
  - se recomanda terapie de restrictie volemica cu mentinerea PVC <4mmHg si /sau PCWP <8mmHg

- cateterul de artera pulmonara nu este recomandat a fi utilizat de rutina
- Vasodilatatoare (47):
  - NO inhalator - nu este recomandata utilizarea lui de rutina; de incercat la pacientii cu hipertensiune pulmonara mare si hipoxemie severa (doze = 1,25-80ppm)
  - actiunea altor vasodilatatoare (prostaciclina, prostagalandina nu a fost validata prin RCT)
- Glucocorticoizi (56):
  - de utilizat in doze mici (metilprednisolon 1mg/kg sau echivalent) pentru perioade mai lungi de timp (max 2 saptamani) incepand din prima saptamana de ARDS
- Terapia cu surfactant (58):
  - nu este recomandata, amelioreaza doar oxigenarea pentru o scurta durata de timp
- Beta-agonistii adrenergici (59) – date insuficiente in prezent pentru a recomanda aceasta terapie
- Ketokonazol (60) – nu este recomandat
- Sedare, analgezie – de aplicat conform unor protocoale si la nevoie – pentru cea mai scurta durata de timp posibila - blocare neuromusculara
- Prevenirea si tratamentul pneumoniei nosocomiale cand apare – diagnosticul este extrem de dificil semnele clinice si Rx putand fi cele de ARDS, iar aspiratele endotraheale pozitive pot fi semn doar de colonizare
- in prezent exista date insuficiente pentru a recomanda oxigenarea extracorporeala (ECMO), ventilatia lichidiana sau ventilatia cu frecvente inalte in tratamentul standard al ALI/ARDS

#### BIBLIOGRAFIE

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Moris A, Spragg R, and The Consensus Committee. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Medicine* 1994, 20:225-232.

2. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC, Stather DR, Li A, Jones A, Gattas DJ, Hallett D, Tomlinson G, Stewart TE, Ferguson ND. Has Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome Decreased over Time? A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:220-227.
3. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1334-1349.
4. Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury: New Insights. *Chest* 2003; 124:2341-2351.
5. Zhai R, Gong MN, Zhou W, Thompson TB, Kraft P, Su L, Christiani DC. Genotypes and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS. *Thorax* 2007; 62:718-722.
6. Gao L, Barnes KC. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296:L713-L725.
7. 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; 132:410-417.
8. Malhotra A. Low-Tidal-Volume Ventilation in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357:1113-1120.
9. Dreyfuss D, Saumon G. Donnees experimentales sur les alterations de la barriere alveolo-capillaire induites par la ventilation artificielle. In *Ventilation artificielle - Principes et applications*. Edited by Brochard L, Mancebo J, Arnette, 1994, p.71-83.
10. Ranieri VM. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54-61.
11. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *CHEST* 1999; 116:9S-15S.
12. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 5:944-952.
13. Matthay MA, Zimmerman GA, Emon C, et al. Future research directions in Acute Lung Injury: Summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1027-1035.
14. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-354.
15. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 2000; 342:1301-1308.
16. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Critical Care Medicine* 1999; 27:1492-1498.
17. Stewart TE. Aims of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome (ARDS). In *Strategie ventilatoire au cours du syndrome de detresse respiratoire aigue*. Edited by JJ Rouby, D Grimaud, Arnette, 1997, p.3-9.
18. Zhang H, Grasso S, Downey G, Bonsignore M, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS: Mechanical ventilation activates polymorphonuclear (PMN) cells (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:A211.
19. Thompson BT, Hayden D, Matthay MA, Brower R, Parsons PE. Clinicians' approaches to mechanical ventilation in Acute Lung Injury and ARDS. *Chest* 2001; 120:1622-1627.
20. Cordingley JJ, Keogh BF. The pulmonary physician in critical care. Ventilatory management of ALL/ARDS. *Thorax* 2002; 57:729-734.
21. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, Artigas A, Ranieri VM, on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. High Tidal Volume and Positive Fluid Balance Are Associated With Worse Outcome in Acute Lung Injury. *Chest* 2005; 128:3098-3108.
22. Putensen C, Theuerkauf N, Zinseling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome and Acute Lung Injury. *Annals of Internal Medicine* 2009, 151:566-576.
23. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal Volume Reduction for Prevention of Ventilator-induced Lung Injury in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831-1838.
24. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. - The Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:355-361.
25. National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327-336.
26. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane

- L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, for the Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008; 299:637-645.
27. Mercat A, Richard JC, Vieille B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, for the Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008; 299:646-655.
  28. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Critical Care Medicine* 2006; 24:1311-1318.
  29. Cooke C, Kahn JM, Watkins TR. Cost-effectiveness of implementing low-tidal volume ventilation in patients with Acute Lung Injury. *Chest* 2009; 136:79-88.
  30. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001; 120:1347-1367.
  31. Levy MM. PEEP in ARDS -- How Much Is Enough? *N Engl J Med* 2004; 351:389-391.
  32. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, Meade MO, Ferguson ND. Recruitment Maneuvers for Acute Lung Injury: A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1156-1163.
  33. Slutsky AS, Hudson LD. PEEP or No PEEP -- Lung recruitment may be the solution. *N Engl J Med* 2006; 354:1839-1841.
  34. Mols G, Kessler V, Benzing A, Lichtwarck-Aschoff M, Geiger K, Guttman J. Is pulmonary resistance constant, within the range of tidal volume ventilation, in patients with ARDS? *Br J Anaesth* 2001; 86:176-182.
  35. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugego G. Lung recruitment in patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1775-1786.
  36. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Adhikari NKJ. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178:1153-1161.
  37. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1233-1239.
  38. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L, Latini R, the Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-573.
  39. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Medicine* 2008; 34:1487-1491.
  40. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, Caspani L, Raimondi F, Bordone G, Iapichino G, Mancebo J, Guerin C, Ayzac L, Blanch L, Fumagalli R, Tognoni G, Gattinoni L, for the Prone-Supine II Study Group. Prone positioning in patients with moderate and severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; 302:1977-1984.
  41. National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564-2575.
  42. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatments for Acute Lung Injury and ARDS. *Chest* 2007; 131:913-920.
  43. Rivers E, Nguyen B, Haystad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 245:1368-1377.
  44. Rivers EP. Fluid-management strategies in acute lung injury - liberal, conservative or both? *N Engl J Med* 2006; 354:2598-2600.
  45. Beloucif S, Payen DA. European survey of the use of inhaled nitric oxide in the ICU. Working Group on Inhaled NO in the ICU of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* 1998; 24:864-877.
  46. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD002787.
  47. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2007; 334:779.
  48. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory Treatments for Acute Lung Injury and ARDS. *Chest* 2007; 131:913-920.
  49. National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *N*

- Engl J Med 2006; 354:1671-1684.
50. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH, III. Early steroid therapy for respiratory failure. Arch Surg 1985; 120:536-540.
  51. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, Kariman K, Higgins S, Bradley R, Metz CA. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1987; 317:1565-1570.
  52. Meduri GU, Carratu P, Freire AX. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS. Eur Respir J 2003; 22:575-64.
  53. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. JAMA 1998; 280:159-165.
  54. Lee HS, Lee JM, Kim MS, Kim HY, Hwangbo B, Zo JI. Low-dose steroid therapy at an early phase of postoperative Acute Respiratory Distress Syndrome. Ann Thorac Surg 2005; 79:405-410.
  55. Silva PL, Garcia CSNB, Maronas PA, Cagido VR, Negri EM, Damaceno-Rodrigues NR, Ventura GM, Bozza PT, Zin WA, Capelozzi VL, Pelosi P, Rocco PRM. Early short-term versus prolonged low-dose methylprednisolone therapy in acute lung injury. Eur Respir J 2009; 33:634-645.
  56. Tang B, Craig J, Eslick G, et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. Critical Care Medicine 2009; 37:1594-1603.
  57. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatments for Acute Lung Injury and ARDS. Chest 2007; 131:913-920.
  58. Spragg RG, Lewis JF, Walrath HD, et al. Effect of recombinant surfactant protein c-based surfactant on the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2004, 351:884-892.
  59. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-Agonist Lung Injury Trial (BALTI): A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:281-287.
  60. The ARDS Network Authors for the ARDS Network. Ketoconazole for early treatment of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2000; 283:1995-2002.
  61. Brower RG, Ware LB, Bertinhaus Y, Matthay MI. Treatment of ARDS. Chest 2001, 120:1347-1367.
  62. National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Pulmonary-Artery versus Central Venous Catheter to Guide Treatment of Acute Lung Injury. N Engl J Med 2006; 354:2213-2224.