

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA
NO PACIENTE SÉPTICO**

MARIANA FEIJO CHAGAS

PORTO ALEGRE

2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA
NO PACIENTE SÉPTICO**

Autor: Mariana Feijo Chagas

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

**Orientadora: Fernanda Vieira Amorim da
Costa**

PORTO ALEGRE

2017/2

*Ao meu cão Taylor, que me ensinou o que é amor de verdade e me inspira todos os dias
a continuar com meus sonhos.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que sempre me proporcionaram as melhores oportunidades e me apoiaram em todas as decisões. Caminharam comigo ao longo de toda a graduação, sempre compreensivos com a minha ausência em todos os natais de plantão e as inúmeras noites que passei na clínica. Obrigada por todo amor depositado em mim e por todo o incentivo para que eu me tornasse médica veterinária. Se hoje estou realizando esse sonho de criança, é graças a vocês.

Aos meus filhos, Ágatha, Clarinha, Princesa, Titinho, Urso e Woody, que são a minha razão de viver e de querer estudar cada vez mais. Tornam meus dias mais felizes e me mostram a cada momento o porque eu escolhi esta profissão.

Aos meus amigos, Bárbara, José, Luís, Nathália e Tayná, que estiveram comigo no momento mais difícil e que fizeram com que eu continuasse minha caminhada na graduação.

Aos meus professores e a todas as veterinárias que passaram pela minha vida me ensinando tudo que sei e que são uma inspiração diária. Sem estas pessoas eu não chegaria até o fim.

A minha orientadora, Fernanda Amorim, por ser uma profissional incrível e que me apoiou na escolha do meu tema.

RESUMO

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), foi definida como uma síndrome caracterizada por hipoxemia grave refratária ao tratamento com oxigênio, infiltrados alveolares bilaterais em radiografia de tórax e baixa complacência pulmonar. Ela é basicamente uma forma mais grave de lesão pulmonar aguda (LPA). O parâmetro usado para diferenciar LPA de SARA é o grau de hipoxemia. Em seres humanos, os critérios para definir a SARA e a LPA incluem: início agudo, infiltrados bilaterais em radiografias de tórax, hipoxemia e ausência de sinal de hipertensão atrial esquerda.

Ainda se sabe muito pouco sobre as causas que levam a ocorrência de LPA/SARA. O que se acredita é que podem ocorrer diversos eventos com diferentes fatores de risco que acabam levando ao desenvolvimento da síndrome.

Alguns dos sinais clínicos apresentados são: hipoxemia progressiva, taquipneia, angústia respiratória e cianose. Achados de exames clínicos incluem trepidações na auscultar pulmonar, ortopneia e utilização de músculos respiratórios. Uma tosse produtiva pode ser observada raramente. O diagnóstico se dá quando se percebe a presença de edema pulmonar não cardiogênico, que ocorre devido a uma lesão epitelial alveolar primária, juntamente com um ou mais fatores de risco.

Já que no paciente com SARA ocorre uma quantidade significativa de inundações alveolares ou consolidação e atelectasias, o objetivo de tratar um paciente com SARA é, basicamente, usar o menor volume corrente possível para evitar a hiperdistensão, além de usar a pressão positiva expiratória final (PEEP) para manter abertos os alvéolos recrutáveis ou atelectásicos. Além do volume, outro parâmetro que foi relacionado ao estresse pulmonar, foi a pressão de condução das vias aéreas. Foi observado que a lesão pulmonar ocorre de acordo com a energia externa aplicada no pulmão pelo ventilador. Considerando que em pacientes com SARA o pulmão disponível para ventilação é reduzido, a pressão de condução das vias aéreas é medida de acordo com a PEEP e a pressão de platô inspiratório final, que equivale à relação entre o volume corrente e a complacência pulmonar. Essa medida parece representar melhor o risco de lesão pulmonar. Hoje sabe-se que nos pacientes com SARA que são ventilados com diferentes volumes correntes e níveis de PEEP, a pressão de condução das vias aéreas pode ser muito útil para identificar quais deles apresentam risco de desenvolver lesões pulmonares.

Palavras-chave: SARA, LPA, PEEP, hipoxemia.

ABSTRACT

Acute Respiratory Distress Syndrome (SDRA), has been defined as a syndrome characterized by severe hypoxemia refractory to oxygen treatment, bilateral alveolar infiltrates in chest x-ray and low lung compliance. It is basically a more severe form of acute lung injury (ALI).

The parameter used to differentiate ALI from ARDS is the degree of hypoxemia. In humans, the criteria to define ARDS and ALI include: acute beginning, bilateral alveolar infiltrates in chest x-ray, hypoxemia and absence of signs of left atrial hypertension.

Still very little is known about the causes leading to the occurrence of ALI / ARDS. It is believed that several events with different risk factors may occur and culminate with the development of the syndrome.

Some of the clinical signs observed are: progressive hypoxemia, tachypnea, respiratory anguish and cyanosis. Findings of clinical exams include rough lung sounds, orthopnea and the use of respiratory muscles. Productive cough may be rarely observed. With the presence of non cardiogenic pulmonary oedema and risk factors, it is possible to suspect a diagnosis of ARDS / ALI.

Since in the patients with ARDS undergo a significant amount of alveolar inundation or consolidations and atelectasis. Therefore, the objective when treating an ARDS patient is, basically, to use the lowest tidal volume in order to avoid lung hyperinflation as well as Positive End Expiratory Pressure (PEEP) to maintain recruitable alveoli or atelactasic alveoli open. Aside from volume, another parameter that has been related to pulmonary stress is flow pressure in airways. It has been observed that lung injury happens according to external energy applied on the lung by the ventilator. Given that in patients with ARDS the portion of lung available for ventilation is reduced, flow pressure in airways is measured according to PEEP and end inspiratory plateau pressure, which is equivalent to the relation between tidal volume and lung compliance. This measurement seems to better represent lung injury risk. Nowadays it is known that in patients with ARDS ventilated with different tidal volumes and PEEP levels, flow pressure in airways can be very useful in identifying which of the patients present risk of developing lung injuries.

Key words: ARDS, ALI, PEEP, hypoxemia.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Cinco pontos utilizados no ultrassom TFAST: chest tube site (CTS) esquerdo e direito, pericardial site (PCS) esquerdo e direito e DH 26
- Figura 2** Posicionamento do animal e dos transdutores para a realização do ultrassom TFAST26
- Figura 3** Gráficos comparativos mostrando a relação da pressão de condução das vias aéreas com o risco do desenvolvimento de lesão pulmonar.....37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALI - Acute lung injury

ARDS - Acute respiratory distress syndrome

CTS - Chest tube site

DH - Diafragmático hepático

F - Frequência respiratória

FiO₂ - Fração inspirada de oxigênio

LPA – Lesão pulmonar aguda

PaCO₂ - Pressão arterial de dióxido de carbono

PaO₂ - Pressão arterial de oxigênio

PCO₂ - Pressão parcial de dióxido de carbono

PCS Pericardial site

PEEP - Pressão positiva expiratório final

PO₂ - Pressão parcial de oxigênio

PvCO₂ - Tensão de dióxido de carbono

SARA – Síndrome da angústia respiratória aguda

SIRS - Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

SFMO – Síndrome de falência múltipla dos órgãos

TFAST - Thoracic focused assessment with sonography

VC - Volume corrente

VE - Ventilação por minuto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	ANATOMIA	14
3	FISIOLOGIA	15
4	FISIOPATOGENIA	20
5	SINAIS CLÍNICOS	24
6	DIAGNÓSTICO	24
7	TRATAMENTO	29
	7.1 Ventilação Mecânica	29
	7.1.1 Driving Pressure.....	35
	7.2 Tratamento farmacológico	37
8	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

Em 1967 a síndrome da angústia respiratória aguda foi descrita pela primeira vez na medicina humana. A SARA foi definida, neste mesmo ano, como uma síndrome caracterizada por hipoxemia grave refratária ao tratamento com oxigênio, infiltrados alveolares bilaterais em radiografia de tórax e baixa complacência pulmonar (ASHBAUGH *et al.*, 1967). Neste estudo 12 pacientes apresentaram aparecimento súbito de taquipneia, hipoxemia e infiltrado pulmonar. Em 1971, os mesmos pesquisadores nomearam esta doença como síndrome do desconforto respiratório adulto (WILKINS *et al.*, 2007).

A síndrome da angústia respiratória aguda é definida como uma forma mais grave de lesão pulmonar aguda (LPA). Em seres humanos a SARA e LPA foram definidas, da seguinte forma, pelo comitê de consenso europeu e americano (EACC): início agudo, infiltrados bilaterais em radiografias de tórax, hipoxemia e ausência de sinal de hipertensão atrial esquerda (FERGUSON *et al.*, 2005).

Índices como a PaO_2 , que representa a tensão arterial de oxigênio e FiO_2 , a fração de oxigênio inspirada pelo paciente (WU. *et al.*, 2017), são muito importantes para definir a SARA. O parâmetro usado para diferenciar LPA de SARA é o grau de hipoxemia, que é estimado através da relação $PaO_2: FiO_2$ (WILKINS *et al.*, 2007).

Na SARA, o quadro hipoxêmico se apresenta com mais gravidade, quando comparado com LPA, apresentando uma relação PaO_2/FiO_2 menor ou igual a 200, enquanto que na LPA a relação pode chegar a 300 (FERGUSON *et al.*, 2005).

A SARA e LPA podem estar ligadas à diversas situações clínicas, incluindo a sepse (WILKINS *et al.*, 2007). Os dois quadros clínicos são caracterizados por lesão epitelial alveolar primária que leva a um edema pulmonar não cardiogênico.

Ainda sabe-se muito pouco sobre as causas que levam a ocorrência de LPA/ SARA. O que se acredita é que podem ocorrer diversos eventos com diferentes fatores de risco que acabam levando ao desenvolvimento da síndrome (WATLING; TEMOS, 1995).

Em medicina humana, as diversas causas reconhecidas de LPA são, normalmente, divididas em duas categorias. São elas: a lesão pulmonar direta e a lesão pulmonar indireta (WATLING; TEMOS, 1995).

As causas que levam a uma lesão pulmonar direta em cães incluem: aspiração de conteúdo gástrico, afogamento, inalação de gases nocivos, toxicidade por oxigênio e pneumonia. Essas lesões têm como característica serem frequentemente progressivas (FREVERT; WARNER, 1992). A lesão pulmonar indireta é a consequência de uma inflamação generalizada no pulmão (WILKINS *et al.*, 2007). Em cães, a lesão pulmonar indireta ou secundária foi associada à sepse, SIRS, choque, trauma, pancreatite, torção de órgãos e intoxicações (WATLING; TEMOS, 1995). A síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) pode ou não estar relacionada à sepse (WATLING; TEMOS, 1995).

Os fatores de risco definidos na veterinária para lesão pulmonar são: inflamação, infecção, sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), trauma grave, múltiplas transfusões, inalação de fumaça, afogamento, aspiração do conteúdo estomacal, drogas e toxinas (WILKINS *et al.*, 2007).

Em medicina humana, o comitê de consenso europeu e americano (EACC), definiu que existem 5 critérios comuns entre LPA e SARA, são eles: início agudo (72 horas), taquipneia e esforço respiratório em repouso, fatores de risco conhecidos, evidência de extravasamento capilar pulmonar sem aumento da pressão capilar pulmonar, evidência de troca de gás insuficiente e evidência de inflamação pulmonar difusa (WILKINS *et al.*, 2007).

A SARA é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de SIRS e síndrome de falência múltipla de órgãos (SFMO). A tendência é que o pulmão seja o primeiro órgão a falhar, porém a falha dos pulmões pode vir seguida da falha de outros órgãos (DENLING, 1995). Normalmente a falha no pulmão é seguida pela disfunção hepática. Somente 20% dos pacientes humanos com SDRA morrem exclusivamente de complicações respiratórias, no restante a mortalidade é atribuída a falhas em outros órgãos (WATLING; TEMOS, 1995). Foi observado que 42% das mortes em cães com SARA foram atribuídas à disfunção respiratória. Em humanos a taxa de mortalidade é de 40% a 60% (PARENT; KING; WALKER, 1985-1993). A maioria dos pacientes, tanto

humanos como veterinários, morrem em torno de duas semanas após o diagnóstico (WILKINS *et al.*, 2007).

As lesões no tecido e a perda de função estão diretamente ligadas a inflamação. Nas vias aéreas superiores, a inflamação pode levar a irritação seguida do aumento na produção de muco, espirros, tosse e broncoconstrição. Já nos pulmões, ela pode resultar em uma troca gasosa ineficiente, o que conseqüentemente gera uma insuficiência respiratória (MATHIAS; CLIFFORD; KLOPFENSTEIN, 1988).

A inflamação do parênquima pulmonar também resulta na libertação de citocinas e no aumento de células inflamatórias fagocíticas (MUKHOPADHYAY; HOIDAL; MUKHERJEE, 2006). Essa resposta inflamatória exacerbada culmina em uma mortalidade extremamente alta em animais, que é muito maior quando comparada a de humanos (DREYFUSS; RICARD, 2005).

A LPA/ SARA são raramente diagnosticadas em medicina veterinária. Porém, o que se espera é que o número de casos aumente devido aos diversos avanços que têm ocorrido na medicina de emergência e cuidados intensivos. Mesmo após trinta anos de estudo sobre esta doença, ainda sabe-se pouco sobre sua patogenia e isso é um fator limitante para a criação de protocolos e tratamentos específicos. O que se prioriza é o tratamento de suporte.

Apenas 20% dos pacientes permanecem no quadro de SARA, o restante geralmente progride para um quadro de SIRS e/ou disfunção multissistêmica de órgãos (SFMO). Esse cenário resulta em uma taxa de mortalidade entre 50% e 70% em humanos (CARPENTER, 2001).

Este trabalho visa abordar os principais pontos sobre a fisiopatogênia, sinais clínicos, diagnóstico, e tratamento da SARA, principalmente em pacientes sépticos. Como esta é uma doença pouco diagnosticada, ainda existem muitas dúvidas sobre protocolos e conduta clínica aplicados nesses pacientes. A SARA é estudada a mais de trinta anos em medicina humana, porém em veterinária, nos últimos anos, ocorreram diversos avanços marcantes, principalmente a respeito do diagnóstico e do tratamento dessa doença. Os dois exemplos mais importantes são a utilização do focused assessment with sonography (FAST), utilizando-se principalmente o protocolo BLUE para avaliar o grau de lesão

pulmonar e o driving pressure, protocolo de ventilação mecânica que visa diminuir o risco de lesão pulmonar induzida pelo ventilador.

2. ANATOMIA

O sistema respiratório é composto pelos pulmões, pleura e passagens aéreas, que incluem as narinas, cavidade nasal, faringe, laringe, traqueia, brônquios e bronquíolos. A pleura é uma membrana serosa lisa, e é graças a ela que o pulmão se movimenta praticamente sem atrito (REECE, 2017).

O trato respiratório é composto por várias passagens de ar, cujo principal objetivo é levar oxigênio aos tecidos e retirar o dióxido de carbono. A cavidade nasal é onde se inicia o trato respiratório, ela tem a função de aquecer, umidificar e filtrar o ar inspirado (COURT; DODMAN; SEELER, 1985). A cavidade nasal termina ao nível das coanas, onde começa a faringe. Que por sua vez, é considerada como parte do trato respiratório, assim como parte do trato gastrointestinal. A laringe é uma estrutura complexa, musculocartilaginosa que fornece uma proteção para a traqueia e para o trato respiratório inferior contra a aspiração de alimentos, água e secreções (HARPSTER, 2004). Essas estruturas compõem o trato respiratório superior (SCHWARTZ, 1994).

O trato respiratório inferior tem seu início na traqueia (SCHWARTZ, 1994). Em cães e gatos esta estrutura é formada por uma série de anéis de cartilagem em formato de “c”. Sua principal função é carregar o ar inspirado até as vias aéreas inferiores, por meio de um sistema de baixa resistência (HARPSTER, 2004). A traqueia se ramifica tanto para o lado direito como para o esquerdo, dando origem aos brônquios. Estes se ramificam em brônquios segmentares e após em bronquíolos menores. O bronquíolo origina os ductos alveolares, os sacos alveolares e os alvéolos (HARPSTER, 2004).

3. FISILOGIA

A principal função do sistema respiratório é fornecer oxigênio e retirar o gás carbônico dos tecidos. O consumo de oxigênio pelas células e a produção de dióxido de carbono pelos tecidos varia de acordo com a atividade metabólica do animal naquele momento (KLEIN, 2014).

A ventilação é o processo onde ocorrem trocas gasosas ao longo das vias respiratórias e nos alvéolos, através do ar ambiente. Sua principal função é repor o oxigênio consumido pelos tecidos e eliminar o dióxido de carbono gerado (REECE, 2017). Na ventilação, o ar chega até os alvéolos através das vias aéreas de condução, que são compostas pelas seguintes estruturas: narinas, cavidade nasal, faringe, laringe, traqueia, brônquios, bronquíolos. Como não ocorrem trocas gasosas nestas estruturas, elas são denominadas de espaço anatómico morto. Estes espaços mortos também podem ser observados nos alvéolos, são chamados de espaços mortos alveolares. Eles surgem nos pontos onde a perfusão é insuficiente dentro de um determinado alvéolo. A falta de perfusão leva a uma troca gasosa ineficiente ou nula, dando origem ao espaço morto alveolar (KLEIN, 2014). Mesmo não ocorrendo trocas gasosas, a ventilação do espaço morto tem a função de controlar a umidificação do ar e no resfriamento do corpo (REECE, 2017).

O volume de ar que o animal precisa receber vai depender das necessidades metabólicas de oxigênio deste animal (KLEIN, 2014). O conceito de volume pulmonar está relacionado a quantidade de ar envolvida em um ciclo respiratório, ou seja, a quantidade de ar dentro dos pulmões. É importante que se entenda alguns conceitos relacionados ao volume pulmonar para o posterior entendimento do tratamento da ARDS (REECE, 2017).

O volume total de ar inspirado por minuto, ou ventilação por minuto (VE) é diretamente proporcional ao volume corrente (VC) e a frequência respiratória (FC) (KLEIN, 2014). O VC é o volume de ar inspirado ou expirado durante um ciclo respiratório, e ele é estimado de acordo com a necessidade de ventilação de cada paciente, individualmente. Ele é usado para ventilar alvéolos e vias respiratórias, que compreende o espaço morto e o componente alveolar. Volume de reserva inspiratório é o volume de ar que ainda pode ser inspirado pós inspiração do volume corrente. Volume de reserva expiratório é o volume de ar

que ainda pode ser expirado após a expiração e o volume residual é o que permanece nos pulmões após expiração forçada. A capacidade residual funcional é a soma do volume de reserva expiratório com o volume residual (REECE, 2017).

O ciclo respiratório inclui a inspiração seguida da expiração. Para que ocorra a inspiração o diafragma e os músculos intercostais externos se contraem, provocando uma dilatação do tórax e dos pulmões fazendo com que o ar entre. Quando comparada a inspiração, a expiração é um processo mais passivo (REECE, 2017), na maioria dos mamíferos em repouso, ela não exige esforço muscular. Porém, durante o exercício, ou frente à uma doença respiratória, a expiração também é auxiliada pela contração muscular (KLEIN, 2014). O movimento do ar entre o pulmão e o meio externo ocorre devido a diferenças de pressões. Durante a inspiração a pressão intrapulmonar se torna um pouco mais baixa que a atmosférica e o contrário ocorre na expiração (REECE, 2017).

Para que ocorra uma boa troca gasosa é necessário que o ar e o sangue cheguem juntos aos alvéolos (KLEIN, 2014). Os alvéolos são a menor subdivisão das passagens de ar, sendo neles o principal local de difusão de gás para o sangue. A separação entre ar e sangue ao nível alveolar é mínima, para facilitar a troca gasosa. O que separa o gás alveolar do sangue é a membrana respiratória, que é composta pelo epitélio alveolar, membrana basal do epitélio alveolar, espaço intersticial, membrana basal do endotélio capilar e endotélio capilar (REECE, 2017).

É no alvéolo que o sangue venoso se torna arterial e retorna ao átrio esquerdo através das veias pulmonares. Conforme vai ocorrendo a saturação da hemoglobina por oxigênio, o sangue vai mudando de uma cor mais escura para um vermelho mais claro (REECE, 2017).

Para compreender os princípios físicos da troca gasosa é importante que se entenda a fisiologia dos gases que estão envolvidos no processo respiratório. Estão inclusos nesses gases o oxigênio, dióxido de carbono, nitrogênio e vapor d'água (REECE, 2017). O ar possui 21% de oxigênio, portanto a FiO_2 do ar ambiente é 0,21. Independente do lugar onde se esta a FiO_2 se mantem a mesma, porém em certas situações, como em altitudes, ocorre hipóxia mesmo com uma FiO_2 normal. Isso ocorre porque ela não é o único fator que influencia na troca gasosa. A hipóxia em altas atitudes é uma consequência da baixa pressão parcial

de oxigênio, que ocorre devido a baixa pressão barométrica. Quando a pressão atmosférica baixa, as moléculas de oxigênio são agrupadas de forma menos densa, diminuindo assim, a pressão parcial do gás (KLEIN, 2014).

A tensão arterial de oxigênio (PaO_2) determina a saturação de oxigênio da hemoglobina numa relação sigmoide de acordo com a curva de saturação de oxigênio (WADDELL, KING, 2013). A mensuração da PaO_2 vai depender do grau de ventilação, da concentração do ar inspirado e da presença de enfermidades pulmonares (REECE, 2017). O que se espera é que a hemoglobina esteja completamente saturada com uma PaO_2 entre 60 e 70 mmHg. Animais com uma função respiratória normal, respirando no ar ambiente, devem apresentar uma PaO_2 maior que 85 mmHg. Valores de PaO_2 menores que 75 mmHg devem ser tratados com suplementação de oxigênio (WADDELL, KING, 2013). Para avaliar corretamente a troca gasosa pulmonar, é importante que seja coletada uma amostra de sangue arterial, pois este sangue acabou de passar pelos pulmões (KLEIN, 2014). A análise do sangue arterial permite uma avaliação da função pulmonar, já a análise de uma amostra de sangue venoso, permite avaliar a função cardíaca, dando ideia da perfusão do paciente crítico (DAY, 2002).

O estudo dos gases é embasado em algumas leis físicas, são elas: a lei de Boyle, que relaciona volume com pressão, definindo essas duas variáveis como sendo inversamente proporcionais; a lei de Charles relaciona a temperatura com o volume, sendo estas variáveis diretamente proporcionais e por último, a lei de Henry, relacionada ao volume de gás dissolvido em água, esta lei diz que o volume varia diretamente proporcional a pressão e ao coeficiente de solubilidade quando o gás está dissolvido em água. A solubilidade dos gases é um conceito importante relacionado a fisiologia. Os gases não possuem a mesma solubilidade, sabe-se que o dióxido de carbono é 22 vezes mais solúvel que o oxigênio e o nitrogênio têm a metade da solubilidade do oxigênio (REECE, 2017).

A pressão parcial de um gás é a pressão que este gás exerce em uma mistura de gases e é obtida através da multiplicação da concentração do gás pela pressão total (REECE, 2017). A pressão parcial de oxigênio em uma mistura de gases é determinado pela pressão atmosférica e pela FiO_2 (KLEIN, 2014). Devido às diferenças de pressões os gases se movimentam, sempre de áreas de alta pressão para áreas de baixa pressão. Cada gás difunde-se independentemente

dos outros (REECE, 2017). A difusão destes gases vai depender de diversos fatores, como: as propriedades físicas do gás, a área de superfície disponível para a difusão, espessura da barreira hematoaérea e pelo gradiente de pressão dirigida do gás entre o alvéolo e o sangue capilar (KLEIN, 2014). As pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono estão relacionadas com a ventilação alveolar e com a quantidade de sangue que perfunde os alvéolos. A razão entre estas duas variáveis é denominada como razão de ventilação/perfusão. Um valor abaixo do normal significa que houve uma diminuição da ventilação, tendo a perfusão permanecido a mesma. Uma razão a cima do normal significa que a ventilação está excedendo a perfusão. Pode acontecer uma distribuição desigual no pulmão, com áreas com baixa razão e áreas com alta razão. Os desequilíbrios entre ventilação e perfusão são as causas mais comuns de hipoxemia (REECE, 2017).

A taxa de difusão do gás vai depender de várias variáveis, sendo proporcional à área de superfície, a diferença de pressão parcial de gás entre os dois lados e ao coeficiente de difusão e inversamente proporcional à espessura do tecido. Conforme aumenta a distância de difusão, como ocorre em caso de edema, menor é a taxa de difusão do oxigênio, levando a hipoxemia. Com isso, ocorre um maior esforço respiratório, a ventilação aumentada, com o objetivo de causar uma compensação da hipoxemia (REECE, 2017).

Os mesmos princípios aplicados na difusão do alvéolo para o sangue, são aplicados para a difusão dos gases do sangue para os tecidos. A difusão ocorre porque o oxigênio é constantemente consumido pelos tecidos e o dióxido de carbono é produzido, assim, ocorre uma diminuição na PaO_2 e o aumento de $PvCO_2$ (tensão de dióxido de carbono no sangue venoso) (REECE, 2017). A pressão que permite a troca gasosa corresponde a diferença na tensão de oxigênio entre o sangue alveolar (PAO_2), que corresponde ao sangue venoso misto, que está retornando do lado direito do coração através das veias que compõe a circulação sistêmica, e o capilar. Em um animal saudável em repouso, a PAO_2 é de aproximadamente 100 mmHg, já o sangue dos capilares, exerce uma pressão de 40 mmHg em situações normais. Assim o gás se difunde para o capilar, devido a uma pressão de 60 mmHg que esta sendo exercida. No capilar, o oxigênio se combina a hemoglobina e é transportado pelo plasma (KLEIN, 2014).

A tensão superficial é a manifestação das forças de atração entre átomos ou moléculas. A lei de Laplace explica o efeito da tensão superficial sobre os alvéolos pulmonares. Ela diz que a pressão dentro do alvéolo é diretamente proporcional a tensão superficial, que é inversamente proporcional ao raio interno. Isso significa que se a tensão superficial se mantém igual é preciso de uma maior pressão para que ocorra a inspiração, considerando que o raio diminuiu. Esse aumento de pressão para a inspiração causaria um esvaziamento dos alvéolos menores (com maior pressão) para os alvéolos maiores. Isso não ocorre devido a presença do surfactante (REECE, 2017).

Surfactante são substâncias tensoativas que têm menor atração pela molécula de água. É um complexo lipoproteico, composto de 30% de proteínas e 70% de lipídeos. Esta substância é sintetizada pelas células epiteliais alveolares do tipo II, fazendo com que o epitélio alveolar seja considerado uma unidade metabólica ativa (REECE, 2017).

Quando um alvéolo é pouco ventilado o organismo reage provocando uma vasoconstrição das artérias pulmonares. A vasoconstrição hipóxica reduz o fluxo sanguíneo nos alvéolos pouco ventilado e redistribui, envolvendo regiões alveolares mais ventiladas. De maneira geral, a vasoconstrição hipóxica é benéfica, pois parece ser inútil enviar sangue para áreas que estão sendo pouco ventiladas. Mas se considerarmos uma situação de doença pulmonar, por exemplo, onde a hipóxia encontra-se generalizada, esta reação do organismo pode ter graves consequências (KLEIN, 2014).

4. FISIOPATOGENIA:

O melhor método para entender a fisiopatologia do edema pulmonar associado à LPA / SARA é a equação de Starling, demonstrada no Quadro 1. Ela explica o movimento normal de líquido através das membranas pulmonares.

O coeficiente médio de reflexão osmótica (σ) é cerca de 0,7 a 0,8 no tecido pulmonar normal e representa a eficácia do endotélio na passagem de solutos (proteínas) do vaso para o interstício (WATLING, TEMOS, 1995).

Quadro 1 Equação de Starling. Representa de forma quantitativa o movimento do líquido através das membranas pulmonares.

$QT = Kf [(P_{mv} - P_{is}) - \sigma(\pi_{mv} - \pi_{is})]$
<p>QT = quantidade de fluido filtrada por unidade de tempo Kf = Permeabilidade dos vasos ao fluido Pmv = pressão hidrostática da microvasculatura do pulmão Pis = pressão hidrostática do espaço intersticial σ = coeficiente de reflexão osmótica média π_{mv} = Pressão osmótica da microvasculatura do pulmão π_{is} = pressão osmótica do espaço intersticial</p>

Fonte: Adaptado de WATLING, TEMOS, 1995.

A tendência é que o fluido permaneça no espaço intersticial dos pulmões, sendo removido pelos vasos linfáticos. No SARA, σ aproxima-se de zero como consequência de uma perda de integridade endotelial. Isso faz com que o fluido e as proteínas migrem de maneira exagerada para o espaço intersticial, excedendo a capacidade do sistema linfático em remover este fluido. Portanto, o fluido começa a se acumular no interstício pulmonar. Juntamente com isto, há também um dano ao epitélio alveolar. Assim, por simples diferença de pressão, o

fluido vai do interstício para os alvéolos, causando inundações alveolares. Isto é observado na radiografia como um padrão alveolar difuso (THURLBECK, CHURG, 1995).

A patogênese de LPA / SARA é extremamente complexa e envolve vários mediadores inflamatórios, assim como uma resposta imune celular. A ordem dos eventos e como ocorrem essas respostas não são claramente definidos. Ocorrem injúrias pulmonares diretas e indiretas, conseqüentemente, há uma modulação e regulação da resposta inflamatória que permite o desenvolvimento de LPA / SARA. Os principais componentes celulares são os neutrófilos e macrófagos; os principais humorais são os fatores de necrose tumoral (TNF) e interleucinas: (IL) -1, IL-6 e IL-8 (WATLING, TEMOS, 1995).

Embora LPA / SARA possa ocorrer sem um componente neutrofílico, a maioria dos casos têm forte resposta neutrofílica (WATLING, TEMOS, 1995). O papel do neutrófilo segue uma seqüência. Primeiro ocorre o sequestro de neutrófilos nos pulmões, seguido de adesão e por último, ocorre a migração dessas células para o interstício e para o espaço alveolar (WEILAND, *et al.*, 1986). O neutrófilo fornece uma resposta de defesa inespecífica, esta resposta pode ser contra microrganismos invasores, mas também pode causar danos ao hospedeiro (WATLING, TEMOS, 1995). Além disso, quando são ativados liberam mediadores inflamatórios (SHIMABUKURO, 2003).

Os macrófagos compreendem mais de 90% da população de leucócitos em pulmões normais, eles têm a função de regular a resposta inflamatória e imune em LPA / SARA, através da liberação de alguns fatores. Dentre eles, o TNF- α e a IL-1, são as duas principais citocinas, liberadas do macrófago juntamente com IL-6 e IL-8. O macrófago também pode se mover para os espaços intersticiais e alveolares e liberar oxigênio derivado de radicais livres, proteases e metaloproteinasas, aumentando a carga de protease dos pulmões (KIRSCHFINK, 1997). Além disso, os macrófagos lesionam diretamente as células epiteliais alveolares promovendo a apoptose (TAKEMURA, 2005).

TNF-a e IL-1b são derivados de macrófagos ativados e têm um papel importante no recrutamento e ativação de neutrófilos (SHIMABUKURO, 2003). Estudos comprovam que após injúria, as concentrações de TNF-a e IL-1b aumentam em 30 a 90 minutos (BHATIA, MOOCHHALA, 2004). Em humanos, as concentrações de IL-1b e TNF-a no líquido broncoalveolar, são

maiores nas fases iniciais da doença. Além disso, a IL-1b altera a expressão gênica de fibroblastos, o que gera uma estimulação do processo inflamatório (OLMAN, 2004).

Evidências sugerem que os linfócitos desempenham um papel na evolução de LPA / SARA. Eles são submetidos a ativação, sequestro, adesão e quimiotaxia da mesma maneira que os neutrófilos. Embora sua função em LPA / SARA não seja totalmente esclarecida, sabe-se que essas células podem provocar dano semelhante ao observado em LPA / SARA (CANÔNICO, 1997).

A agregação plaquetária causa uma embolia microvascular e ocorre a produção de várias citocinas e eicosanóides. Esses mediadores resultam em vasoconstrição e broncoconstrição e podem levar a danos vasculares nas membranas alveolares. Fibroblastos e os pneumócitos do tipo II sintetizam e liberam alguns componentes complementares, como, por exemplo, C3 e C5 (WATLING, TEMOS, 1995).

Existem três categorias principais dependentes de via metabólica específica. Prostaglandinas, incluindo tromboxanos TXA2 e TXB2, as prostaciclina, que são produzidas através da ciclooxigenase e, por último, os leucotrienos e os epóxidos, que são derivados das vias de lipoxigenase e monooxigenase, respectivamente. Suspeita-se que as prostaglandinas e os leucotrienos são os principais fatores na patogênese de LPA / SARA. Algumas evidências indicam que o papel principal desses componentes está na modulação da inflamação, através da estimulação da síntese e liberação de citocinas. Os eicosanóides também provocam respostas a nível de tecido, provocando vasoconstrição e broncoconstrição que indiretamente, levam a um dano endotelial e epitelial e potencializam os efeitos fisiopatológicos de LPA / SARA (WATLING, TEMOS, 1995).

Outros mediadores como óxido nítrico endógeno, fatores de crescimento neuropeptídios, como por exemplo a substância P, também estão inclusos na patogênese de LPA / SARA. Seus papéis ainda não são completamente compreendidos, mas sabe-se que, em certos estágios da doença, há um excesso ou depleção desses mediadores (WATLING, TEMOS, 1995).

O papel do surfactante na fisiologia da LPA / SARA também não foi totalmente esclarecido. Até então, não se tem uma resposta sobre o papel potencial da terapia com surfactante em LPA / SARA. Muitas vezes, ocorrem

danos diretos aos pneumocitos tipo II, levando a uma diminuição na produção de surfactantes. Radicais de oxigênio danificam a molécula de surfactante e metabólitos do ácido araquidônico e as citocinas também são conhecidas por inibir a produção e a função do surfactante. Além desses fatores, o plasma que vaza no espaço alveolar também pode provocar a inativação de surfactante (WATLING, TEMOS, 1995).

A condição inflamatória progressiva, tem como consequência algumas mudanças morfológicas e, devido a isso, é possível observar 3 fases da doença: exudativa, proliferativa e fibrótica (ANDERSON, THIELEN, 1992).

A fase exudativa é caracterizada por uma lesão pulmonar causada pelo extravazamento no sistema vascular pulmonar seguido de infiltração de células inflamatórias (XIAO, *et al.*, 2003). Nesta fase, ocorre perda da integridade capilar, alveolar, danos epiteliais, acúmulo de líquido rico em proteínas e edema pulmonar (TE, *et al.*, 2005). Os pneumocitos tipo I são alterados irreversivelmente, pois eles são incapazes de replicar. Estas células são responsáveis pela troca gasosa. Com isso, parte dos pneumocitos tipo II, abandonam sua função para corrigir o dano causado (WABG, *et al.*, 2002). A morte de pneumocitos tipo I e a mudança nos pneumocitos tipo II, leva a formação de membranas hialinas, falência do surfactante e colapso de alvéolos (WABG, *et al.*, 2002). O dano vascular leva a trombose local (AMY, LEAH, 2007). A fase exsudativa dura aproximadamente uma semana após o início dos sinais clínicos em humanos (BELLINGAN, 2002).

No exame *post mortem*, os pulmões apresentam-se pesados e rígidos, porém não é evidente a presença de líquido no parênquima ao corte. Isso ocorre porque o líquido é rico em proteínas (BELLINGAN, 2002).

Histologicamente, podemos encontrar em cães dano alveolar difuso, membranas hialinas eosinofílicas, congestão bem evidente, edema, infiltração de neutrófilos, hemorragia e atelectasia (XIAO, *et al.*, 2003). Fuga de proteína, edema pulmonar, alveolite supurativa, engrossamento do septo alveolar, necrose hemorrágica alveolar e trombose foram documentados em felinos com LPA / SARA (SCHUTZER, LARSSON, RISBERG, 1993).

A Fase proliferativa é caracterizada pela organização de exudatos e o aparecimento de fibrose no tecido pulmonar. Os pneumocitos tipo II multiplicam-se com o intuito de reparar as lesões epiteliais (SHUN, *et al.*, 2002). Ocorre a

proliferação fibroblástica no interstício pulmonar e, conforme a doença avança, no lúmen alveolar. Este quadro leva ao estreitamento dos espaços aéreos, causando hipertensão pulmonar (BELLINGAN, 2002).

Histologicamente, ocorre alteração na arquitetura pulmonar, dilatação e edema do espaço intersticial, progresso das membranas hialinas e lúmen alveolar com fibrina e detritos celulares em cães (HUNTER, 2001). Já em gatos, não existe um estudo que avalie a fase proliferativa e a fase fibrótica. Trabalha-se com a suposição de que a patogênese é semelhante à de humanos e cães (AMY, LEAH, 2007).

A fase fibrótica antecede a recuperação, é a fase final de lesão pulmonar. O grau de fibrose é extremamente variável em humanos (MARTIN, *et al.*, 1995). Envolve a deposição de colágeno nos alvéolos, nos vasos e no interstício (RAGHU, *et al.*, 1985). Em humanos com LPA / SARA a fase fibrótica é um preditor de sobrevivência (MARTIN, *et al.*, 1995). Em cães, é observado tecido fibroso aproximadamente 40 dias após a lesão pulmonar (TAKEMURA, *et al.*, 2005).

5. SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos podem se manifestar um a quatro dias após o início da resposta inflamatória no pulmão. Os mais comuns são hipoxemia progressiva, taquipnéia, angústia respiratória e cianose. Achados de exames clínicos incluem estertores pulmonares, ortopnéia e utilização de músculos respiratórios (PARENT, *et al.*, 1985-1993). Raramente, uma tosse produtiva pode ser observada. Em cães e gatos, no exame clínico, podem haver, além de estertores pulmonares, expectoração rosa espumosa em casos mais graves (AMY, LEAH, 2007). Suspeita-se de ARDS/ALI quando se identifica edema pulmonar não cardiogênico e presença de fatores de risco (PARENT, *et al.*, 1985-1993).

6. DIAGNÓSTICO:

O diagnóstico de LPA ou SARA se dá através da presença de diversas anormalidades clínicas. Os critérios para o diagnóstico em veterinária vêm da medicina humana e incluem: início agudo de dificuldade respiratória, presença

de infiltrado pulmonar bilateral, ausência de hipertensão do átrio esquerdo, fatores de risco e relação $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$. A relação é um indicador bem importante, principalmente para diferenciar LPA de SARA. Quando a relação apresenta um valor menor ou igual a 300 é indicativo de LPA, já se o valor obtido for menor ou igual a 200, é provável que o paciente já esteja cursando com um quadro de SDRA (HUNTER, 2001). A mensuração da PaO_2 vai depender do grau de ventilação, da concentração do ar inspirado e da presença de enfermidades pulmonares (REECE, 2017).

O exame ultrassonográfico é um exame que traz muitas vantagens para o clínico. Além de permitir a realização do exame na beira do leito, ele não expõe o paciente nem o veterinário a radiação, permitindo ao clínico interpretar diretamente a imagem e possibilitando a repetição por diversas vezes se necessário, ajudando assim na avaliação da terapêutica instituída (LICHTENSTEIN, 2009).

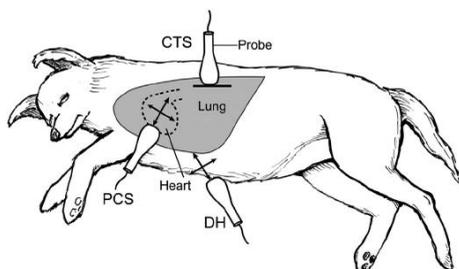
Ao longo da última década o ultrassom vem ganhando destaque quando se fala em tratamento intensivo. Este exame, em cuidados intensivos, é uma combinação de protocolos simples, sendo a ultrassonografia pulmonar uma aplicação básica. Através deste tipo de técnica pode-se fazer não somente diagnóstico, mas também tomar decisões terapêuticas (LICHTENSTEIN, 2009).

O protocolo BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) é um ultrassom pulmonar feito a beira do leito. É um exame considerado de emergência, portanto consiste em um protocolo rápido, com duração menor do que três minutos, que inclui uma avaliação vascular (venosa) que permite o diagnóstico diferencial em pacientes com insuficiência respiratória aguda. Com este protocolo, torna-se possível diferenciar entre edema pulmonar, embolia pulmonar, pneumonia, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e pneumotórax (LICHTENSTEIN, 2004). Deve-se levar em consideração a gravidade ao analisar as imagens, assim os gases estão na parte dorsal, enquanto os líquidos se depositam na parte ventral. (LICHTENSTEIN, MEZIÈRE, 2011).

Este exame é realizado com o paciente em decúbito esternal ou em estação. O protocolo BLUE consiste em cinco pontos (Figura 1), são eles: CTS, onde a sonda é posicionada, à esquerda e à direita, na parte lateral mais dorsal do tórax em posição horizontal; PCS, a sonda é colocada na altura do pericárdio, tanto do lado esquerdo como do direito e o ponto DH (LISCIANDRO, 2011),

que faz detecção de derrames pleurais e pericárdicos e, as vezes, de doença pulmonar (LISCIANDRO, 2014).

Figura 1. Cinco pontos utilizados no ultras-som FAST, protocolo BLUE: CTS direito e esquerdo, PCS direito e esquerdo e DH.



Fonte: Adaptado de LISCIANDRO (2014).

Figura 2. Posicionamento do animal e dos transdutores para a realização do ultras-som.



Fonte: Adaptado de LISCIANDRO (2014).

A radiografia torácica também é bastante utilizada. As alterações radiográficas irão depender do quanto a doença está avançada. Podem ser observados infiltrados alveolares pulmonares, porém, vasos pulmonares inferiores distendidos indicam insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluido (HUNTER, 2001). Por isso, em alguns casos, é preciso um ecocardiograma para fazer o diagnóstico correto, descartando causas cardiogênicas para o edema pulmonar (AMY, LEAH, 2007). O ar é um excelente meio de contraste radiológicos, pois é radiotransparente (relativamente penetrável pelos raios x). Os pulmões cheios de ar criam um contraste com as outras estruturas torácicas, que são radiopacas (REECE, 2017).

O meio mais seguro de avaliar a função pulmonar é através da hemogasometria do sangue arterial (WADDELL, KING, 2013).

A amostra de sangue arterial pode ser obtida de qualquer artéria. A arterial podal dorsal é bastante utilizada, mas pode-se também utilizar a femoral, braquial e a auricular. As seringas para a coleta devem ser heparinizadas (WADDELL, KING, 2013). A obtenção de uma amostra adequada é o primeiro passo e é de suma importância para a interpretação dos resultados (HASKING, 1977). A coleta deve ser realizada corretamente, e é preciso tomar extremo cuidado para que não tenha ar junto com amostra na seringa, para evitar erros. Se exposta ao ar ambiente, a amostra pode apresentar um PCO_2 diminuído e PO_2 aumentada, desta forma, não pode-se levar o resultado do exame em consideração (WADDELL, KING, 2013).

Assim como a coleta inadequada, a conservação da amostra também leva a alterações nos resultados. A amostra deve ser analisada o mais rápido possível, sendo preconizado que o intervalo entre a coleta e a análise seja de 15 a 20 minutos. Em casos onde esse tempo é excedido, deve-se manter a amostra sob refrigeração (MADIEDO, SCIACCA, HAUSE, 1980). Quando a amostra está sendo conservada, o metabolismo celular continua funcionando normalmente. O oxigênio continua sendo consumido pelo metabolismo de leucócitos e reticulócitos, o que leva a uma diminuição da PO_2 (WADDELL, KING, 2013). Sabe-se que a $4^\circ C$ o metabolismo diminui, quando comparado a uma temperatura ambiente de $25^\circ C$, por isso a amostra deve ser mantida sob refrigeração (MADIEDO, SCIACCA, HAUSE, 1980). Quanto maior o tempo de armazenamento e maior a quantidade de células brancas, mais alterações ocorrerão na amostra. (WADDELL, KING, 2013).

Graças ao avanço da tecnologia, hoje existem aparelhos que analisam os gases sanguíneos a beira do leito. Um dos mais populares e acessível é o i-STAT. Este aparelho foi avaliado em cães e equinos e teve valores bem próximos quando comparado com outros aparelhos de hemogasometria muito mais caros (RAFFE, FAUDSKAR, 2000). A grande vantagem de um equipamento portátil é que o tempo entre a coleta e a análise pode ser reduzido, consequentemente, se obtém resultados muito mais precisos (DAY, 2002).

A hemogasometria permite a mensuração de parâmetros importantes como a pressão parcial do oxigênio (PO_2) e do dióxido de carbono (PCO_2), além do valor do pH sanguíneo (WADDELL, KING, 2013). Porém, para uma avaliação adequada do valor de PaO_2 é importante que se conheça o valor da

fração inspirada de oxigênio (FiO_2) e a pressão parcial de oxigênio nos alvéolos. A diferença entre pressão alveolar e arterial de oxigênio, juntamente com outros índices como a relação PaO_2/FiO_2 , são importantes, quando analisados juntos, para determinar o grau de hipoxemia (MATHIAS, CLIFFORD, KLOPFENSTEIN, 1988).

Uma ventilação normal mantém a $PaCO_2$ em torno de 40 mmHg. A hiperventilação refere-se a uma ventilação exagerada, que ultrapassa as necessidades metabólicas. Isso leva a uma baixa $PaCO_2$ (abaixo de 40 mmHg) e conseqüentemente, a uma alcalose respiratória. Na hipoventilação, o processo ocorre ao contrário. Há uma retenção de dióxido de carbono, aumentando a $PaCO_2$ a cima de 40 mmHg, provocando uma acidose respiratória (REECE, 2017).

Entre as causas de acidose respiratória está qualquer doença pulmonar aguda ou crônica. A hipercapnia que é gerada como consequência deste distúrbio, provoca várias alterações sistêmicas importantes, são elas: ativação do sistema nervoso simpático, predispondo o paciente a arritmias; aumento do fluxo sanguíneo cerebral e conseqüentemente aumento da PIC; vasodilatação, podendo levar a hipotensão.

A análise dos gases no sangue arterial pode ajudar a determinar a definição de insuficiência respiratória, especialmente quando há hipoxemia concomitante. Uma das definições de insuficiência respiratória é a $PaCO_2$ maior que 50 mmHg. Outras definições incluem PaO_2 inferior a 50 mmHg com FiO_2 0,21 ou com FiO_2 maior que 0,5 (BATEMAN, 2001).

A oximetria de pulso determina indiretamente a saturação da hemoglobina arterial com oxigênio. A maior parte do oxigênio é carregado pela hemoglobina, enquanto uma porção pequena é transportada pelo plasma. Cada molécula de hemoglobina carrega quatro moléculas de oxigênio. Quando ocorre a ligação de uma molécula de oxigênio há uma modificação na molécula de hemoglobina, que passa a permitir a ligação de mais três moléculas de oxigênio. No sangue normal, a hemoglobina deve estar mais que 95% saturada de oxigênio. A oximetria de pulso é um espectrofotômetro de duplo comprimento de onda que mede a saturação de hemoglobina por meio da transmissão de uma luz através do leito vascular da artéria. A observação da curva de saturação da hemoglobina mostra que os animais trabalham com uma margem de segurança para a

saturação. A hemoglobina se aproxima da saturação quase total (maior que 90), com uma PaO_2 de 70mmHg. Em animais com alguma enfermidade pulmonar, a PaO_2 torna-se menor que 70-75 mmHg, o que corresponde a SaO_2 de 90-92%, ou seja, aproxima-se da queda da curva. O oxímetro de pulso não é invasivo e é bem tolerado pela maioria dos pacientes. Ele faz uma leitura constante da saturação da hemoglobina e da pulsação, por isso, é um método útil para monitorar o paciente hipoxêmico, principalmente quando não se tem acesso a hemogasometria. Nos cães, sabe-se que pigmentações muito escuras impedem a leitura efetiva do oxímetro, por isso é importante priorizar áreas despigmentadas para posicionar o sensor. Além disso, qualquer condição que diminua a perfusão, como hipotensão e choque, impede uma leitura precisa do oxímetro (REECE, 2017).

A ausculta é uma técnica que permite a avaliação dos sons pulmonares. O som respiratório é qualquer som do movimento de ar através da árvore traqueobrônquica. Os ruídos adventícios são sons anormais sobrepostos aos sons respiratórios, eles são divididos em exteriores e sibilos. As doenças que cursam com edema ou exsudato nas vias aéreas causam extertores, já os sibilos são causados por estreitamento da via aérea (REECE, 2017).

7. TRATAMENTO:

7.1 VENTILAÇÃO MECÂNICA:

No paciente com SARA, ocorre uma quantidade significativa de inundações alveolares ou consolidação e atelectasias, isto acaba limitando a quantidade de pulmão disponível para uma ventilação normal. Aproximadamente 25% do pulmão é passível de receber uma ventilação adequada. Mesmo usando um volume de 10-12 mL / kg, ocorre uma hiperdistensão das partes aeradas, o que seria o equivalente ao observado em um pulmão normal ventilado com um volume corrente de 40-48 mL / kg. Portanto o pulmão com SARA tem, reconhecidamente, uma capacidade funcional diminuída (DREYFUSS, SAUMON, 1992).

Por isso, ao tratar um paciente com SARA o objetivo é, basicamente, usar o menor volume corrente possível para evitar a hiperdistensão, além de usar a PEEP para manter abertos os alvéolos recrutáveis ou atelectásicos (ERIKA, MUELLER, 2001).

O volume se mostra ser um fator bem importante para lesão pulmonar (SLUTSKY, 1993). Em um experimento, ratos foram expostos a volumes correntes altos e baixos, com um pico de pressão inspiratória de 45 cm H₂O. Para conseguir isso com um baixo volume corrente, aplicou-se cintas externas ao tórax. Foi observado que o grupo de alto volume corrente desenvolveu edema pulmonar com desnudação da membrana basal, lacunas nas células endoteliais capilares e destruição total da camada epitelial. Já o grupo de baixa pressão de baixa volume corrente não apresentou formação de edema (DREYFUSS, SAUMON, 1993). Para comprovar que altas pressões, por si só, não são necessárias para provocar lesão, os ratos foram ventilados a uma pressão negativa e um alto volume corrente. Mesmo com a pressão negativa o edema pulmonar se fez presente. A conclusão sobre essa série de experimentos é que em um pulmão normal um alto volume corrente pode ser o responsável pelo surgimento de edema pulmonar. A partir disto, o campo médico passou a reconhecer a existência de um "volutrauma" (SOLER, SAUMON, 1992).

Vários ensaios randomizados multicêntricos foram realizados em pacientes com SARA, cujo objetivo principal foi avaliar, através da moderação do volume corrente, os efeitos da limitação da pressão inspiratória (PEBERDY, *et al.*, 2010). Esses estudos mostraram resultados diferentes. Acredita-se que esta diferença pode ser devido as diferenças nas pressões das vias aéreas nos grupos de tratamento e controle (QASEEM, 2011). Porém, o maior teste de uma estratégia de volume e pressão limitada mostrou uma diminuição absoluta de 9% na mortalidade por todas as causas em pacientes com SARA ventilados com volumes correntes de 6 mL / kg em comparação com 12 mL / kg de peso corporal (WIENER, WIENER, LARSON, 2008).

Webb e Tierney fizeram o primeiro estudo abrangente sobre animais saudáveis que demonstraram que a ventilação mecânica poderia levar a um edema pulmonar (WEBB, TIERNEY, 1974). Os ratos foram ventilados com pressões positivas de 14, 30 e 45 cm H₂O durante o tempo de 60 minutos. Os

animais ventilados com pressão de 14 cm H₂O não apresentaram nenhuma evidência de anormalidade pulmonar. Já os animais que foram ventilados a 30 cm H₂O desenvolveram edema e inundações alveolares em uma hora. Os animais ventilados a 45 cm H₂O foram os mais gravemente afetados e apresentaram evidência de lesão em apenas 30 minutos de ventilação (ERIKA, MUELLER, 2001).

Levando em consideração o que a literatura apresenta, o objetivo principal do clínico deve ser reduzir o volume corrente em 1-2 h de seu valor inicial em direção a um valor mais baixo, tentando chegar a 6 mL / kg. O objetivo é alcançar este valor juntamente com um platô inspiratório final de 30 cmH₂O. Se a pressão do platô permanecer em torno de 30 cmH₂O com um volume corrente de 6 mL / kg, pode-se reduzi-lo ainda mais, podendo chegar em 4 mL / kg (MARINI, GATTINONI, 2004).

A escolha correta do volume corrente para um paciente com SARA não deve ser algo fixo, são importantes alguns ajustes em relação a fatores como: a pressão do platô alcançada, o nível de PEEP escolhido, a conformidade do compartimento toracoabdominal e o vigor do esforço de respiração do paciente (MARINI, GATTINONI, 2004).

O importante é que sejam evitados altos volumes correntes que estão ligados com altas pressões do platô em pacientes com SARA (WEBER, 2000).

Outra recomendação importante é o aumento do PEEP, que visa evitar o colapso alveolar na expiração final (atelectotrauma). O que se recomenda para pacientes com SARA moderado a grave induzido por septicemia, são estratégias baseadas em níveis maiores de PEEP (DELLINGER, 2013). O aumento da PEEP nestes casos mantém as unidades pulmonares abertas, permitindo que elas continuem participando das trocas gasosas e conseqüentemente aumentando a PaO₂ (MARINI, RAVENSCRAFT, 1992).

Estratégias de ventilação com menores volumes correntes e maiores pressões positivas de expiração final (PEEP) podem melhorar a sobrevida de pacientes com SARA (WILKINS, 2007).

Outro cuidado importante que se deve ter com esse tipo de paciente é em relação ao seu posicionamento. Em pacientes com SARA induzida por sepse com PaO₂ / FiO₂ de 100 mmHg, sugere-se o posicionamento propenso em instalações que já tenham experiência com este tipo de prática (DELLINGER,

2013). Há muitos anos, diversos estudos mostram que o posicionamento prono foi capaz de aumentar a oxigenação em pacientes com SARA (LANGER, 1988). Devido a isso, este posicionamento hoje compõe parte do tratamento em casos de hipoxemias graves. Para a realização deste tipo de posicionamento é preciso uma equipe técnica qualificada, pois se realizado de maneira correta seus benefícios superam seus efeitos adversos (GATTINONI, 2013).

Existem diferentes estratégias para o tratamento de hipoxemia refratária em pacientes com SARA grave (PIPELING, FRAN, 2010). A elevação temporária da pressão transpulmonar pode ajudar na abertura dos alvéolos atelectásicos para auxiliar na troca gasosa (GATTINONI, 2006), mas também pode levar a lesões pulmonares induzidas por ventilador e hipotensão temporária. A utilização transitória da pressão positiva contínua nas vias aéreas parece melhorar a oxigenação, porém, esse efeito pode ser apenas transitório (FAN, 2008). Uma manobra de recrutamento consiste em aplicar uma alta pressão durante um determinado tempo (um a dois minutos). O objetivo principal é abrir as áreas atelectásicas do pulmão. Logo em seguida, deve-se usar uma PEEP suficiente para manter as unidades abertas. É importante limitar o tempo de exposição para evitar lesões por hiperdistensão (LACHMANN, 1992).

Mesmo que pacientes com hipoxemia grave se beneficiem das manobras de recrutamento juntamente com níveis mais elevados de PEEP, não existem muitas evidências que apoiam o uso de rotina em todos os pacientes com SARA (FAN, 2008). A pressão arterial e a oxigenação são parâmetros que devem ser monitoradas durante as manobras de recrutamento e estas devem ser interrompidas se houverem quaisquer alterações (DELLINGER, 2013).

Normalmente, estratégias de ventilação com baixo volume corrente e alta PEEP, resultam em uma hipercapnia chamada de hipercapnia permissiva. A hipercapnia permissiva leva a uma acidose respiratória, que pode ser prejudicial a função cardíaca (LACHMANN, 1992). Porém, foi demonstrado em estudo com animais (TANG, 1991) que a acidose intracelular inverte-se com facilidade, ao contrário do que ocorre no meio extracelular, onde a acidose pode ser persistente por mais tempo. Isso significa que o pH do meio extracelular não é representativo quanto ao pH intracelular, que é o causador da redução da contração do músculo cardíaco (ERIKA, MUELLER, 2001).

Gattinoni e colegas utilizaram a tomografia computadorizada para avaliar humanos e animais com SARA primário, edema capilar de vazamento e edema de sobrecarga de fluido (GATTIONI, 2001). Eles demonstraram que o edema se forma de forma bastante uniforme em todo o pulmão, porém as áreas com mais líquido são as que sofrem influência da gravidade. Esta consolidação dependente da gravidade foi rapidamente re-aerada através da alteração de posicionamento ou a adição de PEEP. Isso significa que estas áreas foram apenas colapsadas. Do mesmo modo, houve áreas de consolidação que não se tornaram re-aerografadas com nenhuma dessas manobras. Portanto, a parte das vias aéreas que contém os alvéolos atelectáticos ainda são recrutáveis, enquanto outras áreas de consolidação, que incluem as vias aéreas com fluidos de edema e exsudatos, não são. O objetivo da ventilação mecânica nesses pacientes é abrir as partes que estão atelectáticas do pulmão com PEEP e manobras de recrutamento, para que se evite lesões de sobredistensão nas áreas pulmonares que estão praticamente normais (ERIKA, MUELLER, 2001).

Quando o pulmão está sob ventilação mecânica a produção de surfactantes aumenta, pois pode ocorrer um desequilíbrio entre a produção e a inativação de surfactante devido a liberação aumentada deste durante a fase de inflamação. Concomitantemente a isso, ocorre um aumento nas forças de superfície. O que se acredita, é que o aumento da tensão superficial é causado pela alteração ou inativação do surfactante (BROWN, JOHNSON, CLEMENTS, 1959). A inativação do surfactante provoca uma maior tensão superficial alveolar, resultando em um aumento da pressão transmural vascular (pressão exercida na parte de fora da parede do vaso) e aumento da filtração de fluidos para os alvéolos (DREYFUSS, SAUMON, 1998). O edema pulmonar é uma consequência do aumento da tensão superficial alveolar, que é provocada pela redução da pressão hidrostática intersticial perimicrovascular. Além disso a inflamação dos pulmões acaba aumentando a permeabilidade do epitélio (ERIKA, MUELLER, 2001).

A inflação prolongada do pulmão provoca alterações graves no epitélio alveolar. Uma ventilação de pressão positiva com uma pressão inspiratória alta pode não resultar em um edema pulmonar, mas após um determinado período de tempo, a permeabilidade para pequenos solutos sempre acaba sendo alterado (RAMANATHAN, MASON, RAJ, 1990).

Pelo fato do pulmão receber todo o débito cardíaco e existir uma grande área da superfície deste órgão em contato com o sangue, mesmo com um estímulo pequeno, que aumente os mediadores inflamatórios no sangue, poderia ocorrer uma liberação significativa desses mediadores na corrente sanguínea. Vários estudos mostram que o aumento da permeabilidade leva ao aumento de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea, que em uma situação normal ficariam no pulmão (DEBS, 1998).

Por-tanto, não só a lesão física, mas também lesões bioquímicas (aumento de mediadores inflamatórios, ativação de neutrófilos ou translocação bacteriana) como resultado de uma estratégia ventilatória, podem causar um aumento nos mediadores inflamatórios na corrente sanguínea e resultar em falência de órgãos (SLUTSKY, TREMBLAY, 1998).

Em medicina humana, sugere-se que as estratégias ventilatórias tradicionais utilizadas (11,1 mL / kg volume corrente e PEEP de 6,5 cm H₂O) levam ao aumento das concentrações de citocinas no pulmão e, conseqüentemente, na circulação sistêmica e podem contribuir para a falência de vários órgãos (RANEIRI, *et al.*, 1999).

Sobre o ventilador, sugere-se que a pressão do platô deve ser mantida abaixo de 35 cmH₂O para que se evite a hiperdistensão dos alvéolos (ARTIGAS, 1998).

O controle de pressão ou ventilação de controle de pressão limitada por volume é uma boa escolha quando se quer evitar lesões por hiperdistensão. Além da pressão ser mantida abaixo de 35 cm H₂O, o volume deve ser gradualmente reduzido até um valor menor que 6 ml/ Kg (ERIKA, MUELLER, 2001).

As configurações do ventilador para pacientes com SARA devem ser ajustadas com o objetivo de realizar uma troca gasosa eficiente sem causar danos aos pulmões.

Os principais objetivos da medicina humana são abrir os pulmões e mantê-los abertos, a fim de evitar uma lesão iatrogênica (HESS, 1999).

Para levar em consideração a interrupção da ventilação mecânica é preciso analisar com cuidado os seguintes critérios: excitação; hemodinâmica estável (sem agentes vasopressores); nenhuma nova condição potencialmente grave; necessidade de baixa pressão ventilatória e expiratória final; e necessidade de valores baixos de FiO₂ que poderão ser entregues facilmente com uma máscara

facial ou cânula nasal. A extubação somente pode ser considerada, quando o teste de respiração espontânea for bem sucedido. É importante que o teste de respiração espontânea seja feito concomitantemente com o de despertar espontâneo (GIRARD, 2008). Com os testes apresentando resultados positivos se tem uma alta probabilidade de descontinuação precoce bem sucedida da ventilação mecânica (DELLINGER, *et al.*, 2013).

7.2 DRIVING PRESSURE:

A estratégia de ventilação citada a cima, tem como objetivo, diminuir o estresse pulmonar mecânico final inspiratório (força aplicada), a tensão (a magnitude da deformação do pulmão) e o trauma de abertura e fechamento (SLUTSKY, RANIERI, 2013).

Foi observado que a lesão pulmonar se desenvolve proporcionalmente a energia externa aplicada no pulmão pelo ventilador, principalmente em função da tensão dinâmica e do volume corrente (CRESSONI, *et al.*, 2016). Contudo, reduzir o volume corrente, nem sempre vai evitar uma lesão pulmonar (CORTES-PUENTES, 2013). Em pacientes com SARA, o pulmão disponível para ventilação é significativamente reduzido (GATTINONI, PESENTI, 2005). Isso faz com que um volume corrente similar, com base no peso corporal do paciente, gere diferentes estresses para o pulmão (CHIUMELLO, *et al.*, 2008). A pressão de condução das vias aéreas é medida de acordo com a PEEP e a pressão de platô inspiratória final, equivale à relação entre o volume corrente e a complacência pulmonar. Essa medida parece representar melhor o risco do paciente desenvolver lesão pulmonar, pois em cada paciente, o volume corrente aplicado está relacionado ao volume disponível no pulmão (GATTINONI, PESENTI, 2005). Devido à presença de possíveis alterações na parede torácica e na elastância pulmonar, a mesma pressão inspiratória das vias aéreas pode ser gerada por diferentes volumes correntes (CHIUMELLO, *et al.*, 2008). A partir destas conclusões, hoje, sabe-se que em paciente com SARA, que são ventilados com diferentes volumes correntes e níveis de PEEP, a pressão de condução das vias aéreas pode ser útil para identificar pacientes com risco de desenvolverem lesão pulmonar (AMATO, 2015).

Por isso, se considerarmos a elastância da parede torácica, a pressão de condução transpulmonar reflete melhor o estresse pulmonar.

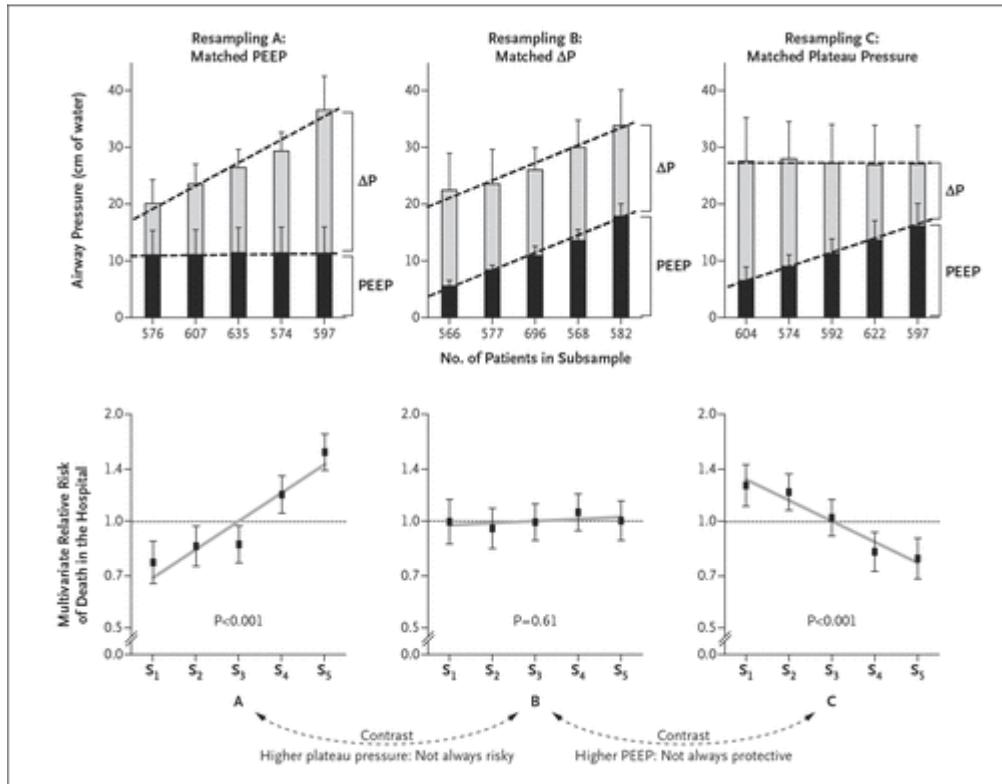
Em um estudo para avaliar se a pressão de condução das vias aéreas poderia ser um preditor de estresse pulmonar, foram incluídos 150 pacientes com SARA. Neste estudo, foram medidos: o estresse pulmonar, a pressão de condução e, a elastância do pulmão e da parede torácica, com PEEPs de 5 e 15 cm H₂O. Os pacientes foram divididos de acordo com a pressão de condução da via aérea. O resultado obtido mostrou que em ambos os níveis de PEEP, quem sofreu mais com estresse pulmonar, foram os pacientes com maior pressão de condução da via aérea. Portanto a pressão de condução da via aérea foi significativamente relacionada ao estresse pulmonar (CARLESSO, BRIONI, CRESSONI, 2016).

Pacientes que se encaminham para resolução das lesões pulmonares, também conseguem recuperar a função pulmonar e a qualidade de vida (WILKINS, *et al.*, 2007).

Com o surgimento de recursos mais avançados e instalações de cuidados intensivos, é provável que mais casos de LPA / SARA sejam identificados e tratados. No entanto, ainda sabe-se pouco sobre a prevalência e a mortalidade reais resultantes de LPA / SARA em cães (CARPENTER, *et al.*, 2001).

Analisando a Figura 3 podemos observar que a pressão platô foi analisada em pacientes com maior ΔP ou maior PEEP, o que gerou diferentes consequências. Ocorreu uma maior taxa de mortalidade quando as pressões do platô foram observadas em pacientes com maior ΔP (como por exemplo no gráfico A). Além disso, os efeitos protetores da PEEP foram mais elevados somente nos casos em que houve diminuição associada ao ΔP (gráfico C). Portanto, há uma forte relação entre o ΔP e a sobrevida dos pacientes.

Figura 3 Gráficos que comparam a mortalidade quando se observam as variáveis: pressão platô, ΔP e PEEP.



Fonte: Adaptado de AMATO 2015.

7.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO:

Pacientes com SARA induzida por septicemia geralmente desenvolvem aumento da permeabilidade vascular. Os dados pré-clínicos e clínicos precoces sugerem que os agonistas β -adrenérgicos podem acelerar a reabsorção do edema alveolar (PERKINS, *et al.*, 2006).

Os agonistas β -2 podem ter indicações específicas, como o tratamento de broncoespasmo e hipercalemia. Caso o paciente não apresente nenhum destes quadros, seu uso não é recomendado para o tratamento de pacientes com SARA induzida por sepse (DELLINGER, *et al.*, 2013). Um agonistas β -2 usado em pacientes com doença pulmonar é o diltiazem, a dose preconizada do diltiazem é de 0,25 mg/kg, intravenoso, em dois minutos (RACHITTE, 2012).

Diversos estudos comprovam que a utilização de corticosteroide em pacientes com LPA / SARA não é benéfica. Além de que, quando são usados em pacientes sépticos, não impedem o desenvolvimento da doença, e seu uso pode aumentar a duração da mesma. A recomendação aceita em medicina humana é

utilizar os corticosteroides na fase final da SARA (WATLING, TEMOS, 1995). Para pacientes pediátricos, por exemplo, pode-se fazer o uso precoce e prolongado do corticosteroide. A metilprednisolona pode ser usada por até 14 dias, sempre controlando o aparecimento de qualquer infecção (BARBOSA, BARBOSA, ROCCO, 2010).

Vitaminas antioxidantes como as C e E têm a função de eliminar radicais de oxigênio, fazendo com que as lesões pulmonares diminuam (WATLING, TEMOS, 1995).

Agentes bloqueadores neuromusculares (NMBAs) são usados de rotina para eliminar o esforço inspiratório e expiratório dos pacientes. O objetivo principal deste tratamento é melhorar a sincronização entre o paciente e o ventilador mecânico, evitando, assim, que o paciente consuma mais oxigênio por esforço muscular (HRAICH, 2015). Além disso, os NMBAs reduzem a tensão gerada no pulmão, reduzindo a pressão negativa pleural durante o esforço espontâneo. O efeito negativo da utilização destes medicamentos é que eles podem aumentar a fraqueza adquirida pela UTI e podem provocar disfunção diafragmática, o que gera um aumento no tempo de ventilação mecânica (MERCAT, 2008). No Brasil os NMBAs mais utilizados são o atracúrio, seguido do pancurônio e da succinilcolina (ALMEIDA, 2004).

No maior estudo multicêntrico feito, foram utilizados 340 pacientes que receberam infusão contínua de NMBA ou placebo (PAPAZIAN, 2010). O grupo que recebeu NMBA demonstrou uma redução na taxa de mortalidade. Com base nisso, preconiza-se que os NMBAs sejam usados em pacientes com SARA mais grave, priorizando sua utilização nas primeiras horas de ventilação mecânica para melhorar a sincronia entre o ventilador e o paciente. É importante que se tenha a consciência que o ajuste nas configurações do ventilador e a necessidade de paralisia do paciente devem ser avaliados diariamente (NETO, 2012).

8. CONCLUSÃO

A presente revisão bibliográfica abordou os principais pontos sobre a SARA, desde a anatomia até protocolos de ventilação mecânica para o tratamento da doença.

A partir da leitura, podemos concluir que ainda há muito a se estudar sobre o assunto, principalmente sobre sua patogenia e estudos epidemiológicos em veterinária.

Em veterinária a SARA é uma doença pouco diagnosticada, e a partir da leitura do texto percebe-se que isso se deve aos meios de diagnóstico disponíveis que acabam sendo pouco utilizados, principalmente no RS. A hemogasometria é um exame de extrema importância para o diagnóstico de SARA e para que possamos diferenciar SARA de LPA, porém é pouco utilizada aqui, muitas vezes devido ao custo. Além disso, protocolos como o BLUE, não são rotina na clínica de pequenos animais, pois dificilmente uma clínica com rotina de emergência tem um aparelho ultrassonográfico a disposição. Acredito que a realidade possa mudar através de uma melhor investigação, utilizando todos os meios diagnósticos possíveis.

O tratamento desta síndrome também envolve recursos que na grande maioria das vezes não estão disponíveis. A ventilação mecânica ainda não é rotina no RS. Porém muito mais do que possuir um aparelho de ventilação mecânica, o trabalho mostrou que é de extrema importância que se avalie cada paciente individualmente.

Portanto não existem protocolos prontos, é preciso avaliar diversas variáveis, como: o grau de evolução da doença, o peso do animal, sua resposta ao ventilador e controlar parâmetros como oximetria e pressão arterial.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. C. S. **Uso de bloqueadores neuromusculares no Brasil.** Rev Bras Anesthesiol, v.54, p.850-864, 2004.
- AMATO, M. B. P. et al. **Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome.** N Engl J Med, v. 55, p. 372-747, 2015.
- AMY, E. LEAH, A.C. **Acute respiratory distress syndrome in dog and cats: a review of clinical findings and pathophysiology.** Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, v. 17, p. 304-347, 2007.
- ARTIGAS, A. et al. **The American–Euro pean consensus conference on ARDS, Part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling.** Am J Respir Crit Care Med, v.157, p. 1332–1347, 1998.
- ASHBAUGH, D.C. **Acute respiratory distress in adults.** Lancet, v. 2, p. 219-223, 1967.
- BARBOSA, M.C.M. BARBOSA, A. ROCCO, P.R.M. **Uso de corticosteróide na síndrome do desconforto respiratório agudo em pacientes pediátricos.** Rev. Bras Ter Intensiva, v. 22, p. 384-394, 2010.
- BATEMANN, S.W. **Ventilating the lung injured patient: What’s new?** Proceedings of the American College of Veterinary Surgeons Symposium, Chicago, v. 5, p. 562, 2001.
- BELLINGAN, G. **The pulmonary physician in critical care 6: the pathogenesis of ALI/SDRA.** Thorax, v. 57, p. 540-546, 2002.
- BERNARD, G. et al. **The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.** Am J Respir Crit Care Med, v. 149, p. 818-824, 1994.
- BHATIA, M. MOOCHHALA, S. **Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome.** J Pathol, v. 202, p. 145–156, 2004.
- BROWN, E. JOHNSON, R. CLEMENTS, J. **Pulmonary surface tension.** J Appl Physiol, v. 14, p. 717–720, 1959.
- CANÔNICO, A. E. BRIGHAM, K. L. **Biology of acute injury, in The Lung.** Lippincott-Raven Publishers. 2. Ed. Philadelphia, p. 2475-2491, 1997.
- CARPENTER, D. H. et al. **Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.** revista small animals/ exotics, v. 23, p. 712 – 725, 2001.
- CHIUMELLO, Davide et al. **Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients.** Critical Care, v. 20, 276 p., 2016.

CHIUMELLO, D. et al. **Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med*, v. 55, p. 178-346, 2008.

CORTES-PUENTES, G. A. **Experimental intra-abdominal hypertension influences airway pressure limits for lung protective mechanical ventilation.** *J Trauma Acute Care Surg*, v. 74, p.1468–1473, 2013.

COURT, M. H. DODMAN, N. H. SEELER, D. C. **Inhalation therapy, oxygen administration, humidification, and aerosol therapy.** *VCNA*, v. 15, p.1041–1059, 1985.

CRESSONI, M. et al. **Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury.** *Anesthesiology*, v. 124, p. 1100–1108, 2016.

CUNNINGHAM, A. J. **Acute respiratory distress syndrome- two decades later.** *Yale J Biol Med*, v. 64, p. 387-402, 1991.

DAY, K. T. **Blood gas analysis.** *The veterinary clinics small animal practice*, v. 32, p. 1031-1048, 2002.

DEMLING, R.T. **The modern version of adult respiratory distress syndrome.** *Annu Rev Med*, v. 46, p. 193-202, 1995.

DREYFUSS, D. SOLER, P. SAUMON, G. **Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation.** *J Appl Physiol*, v. 72, p. 2081–2089, 1992.

DREYFUSS, D. RICARD, J. D. **Acute lung injury and bacterial infection.** *Clin Chest Med*, v. 26, p. 105- 112, 2005.

DREYFUSS, D. SAUMON, G. **Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible?** *Intensive Care Med*, v. 18, p. 139–141, 1992.

DREYFUSS, D. SAUMON, G. **Ventilator induced lung injury; Lessons from experimental studies.** *Am J Respir Crit Care Med*, v. 157, p. 294–323, 1998.

DUSSIK, K. T. **On the possibility of using ultrasound waves as a diagnostic aid.** *Neurol Psychiat*, v. 174, p. 153–168, 1942.

DEBS, R. J. et al. **Lung-specific delivery of cytokines induces sustained pulmonary and systemic immunomodulation in rats.** *J Immunol*, v. 140, p. 3482– 3488, 1998.

DEMLING, R. H. **The modern version of adult respiratory distress syndrome.** *Annu Rev Med*, v. 46, p. 193-202, 1995.

ERIKA, R. MUELLER, D. V. M. **Suggested Strategies for Ventilatory Management of Veterinary Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome.** *J Vet Emerg Crit Care*, v. 11, p. 191-198, 2001.

FAN, E. et al. **Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review.** *Am J Respir Crit Care Med*, v. 178, p. 1156–1163, 2008.

FERGUSON, N. D. et al. **Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions.** *Crit Care Med*, v. 33, p. 2228–2234, 2005.

FREVERT, C. W. WARNER, A. E. **Respiratory distress resulting from acute injury in the veterinary patient.** *J Vet Intern Med*, v. 6, p. 154–165, 1992.

GATTINONI, L. et al. **Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure.** *Anesthesiology*, v. 69, p. 824–832, 1998.

GATTINONI, L. et al. **Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med*, v. 354, p. 1775–1786, 2006.

Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med*. 2005;31:776–84.

GIRARD, T. D. et al. **Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (awakening and breathing controlled trial): a randomised controlled trial.** *Lancet*, v. 371, p. 126–134, 2008.

GUYTON, A. C. HALL, J. E. **Physical principles of gas exchange; diffusion of oxygen and carbondioxide through the respiratory membrane.** In: Guyton AC editor. *Textbook of medical physiology*. 9. ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 501–509, 1996.

GATTIONI, L. et al. **Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure.** *Anesthesiology*, v. 74, p. 15–23, 1991.

GATTINONI, L. TACCONE, P. CARLESSO, E. MARINI, J. J. **Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits.** *Am J Respir Crit Care Med*, v.188, p.1286-1293, 2013.

HARPSTER, N. K. **Physical examination of the respiratory tract.** In: King LG editor. *Respiratory disease in dogs and cats*, Philadelphia: WB Saunders, p. 67–72, 2004.

HASKIN, S. C. **Sampling and storage of blood for pH and blood gas analysis.** *JAVMA*, v. 170, p. 429–433, 1977.

HESS, D. **Management of parenchymal lung injury.** *Mechanical Ventilation Third Annual Symposium and Workshop for Critical Care Providers*. Phoenix, June, 1999.

HRAIECH, S. YOSHIDA, T. PAPAIZIAN, L. **Balancing neuromuscular blockade versus preserved muscle activity.** *Curr Opin Crit Care*, v. 21, p. 26–33, 2015.

WANG, H. C. et al. **Fas/Fas ligand pathway is involved in the resolution of Wabg type II pneumocyte hyperplasia after acute lung injury: evidence from rat model.** *Crit Care Med*, v. 30, p. 1528-1534, 2002.

HUNTER, T. **Acute respiratory distress syndrome in a 10-year-old dog.** *Can Ver J*, v. 42, p. 727-729, 2001.

KALLET, R. H. et al. **The treatment of acidosis in acute lung injury with trishydroxymethyl aminomethane (THAM).** *Am J Respir Crit Care Med*, v. 161, p. 1149–1153, 2000.

KIRSCHFINK, M. **Controlling the complement system in inflammation.** *Immunopharmacology*, v. 38, p. 51-62, 1997.

KLEIN, G. B. Fluxo sanguíneo pulmonar. *In: Cunningham tratado de fisiologia veterinária.* 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. cap. 46, p. 506-512.

KLEIN, G. B. Troca gasosa. *In: Cunningham tratado de fisiologia veterinária.* 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. cap. 47, p. 513-515.

LACHMANN, B. **Open the lung and keep it open.** *Intensive Care Med*, v. 18, p. 319–322, 1992.

LANGER, M. et al. **The prone position in ARDS patients.** A clinical study. *Chest*, v. 94, p. 103–7, 1988.

LICHTENSTEIN, D. A. **A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill.** *Chest*, v. 136, p. 1014–1020, 2009.

LICHTENSTEIN, D. A. **Lung Ultrasound in the Critically Ill.** *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Berlin, Germany: S pringerVerlag, p.625 – 644, 2004.

LICHTENSTEIN, D. A. MEZIÈRE, G. **The BLUE-points: three standardized points used in the BLUE-protocol for ultrasound assessment of the lung in acute respiratory failure.** *Crit Ultrasound J*, v. 3, p. 109 – 110, 2011.

LISCIANDRO, G. R. **Abdominal (AFAST) and thoracic (TFAST) focused assessment with sonography for trauma, triage, and tracking (monitoring) in small animal emergency and critical care.** *J Vet Emerg Crit Care*. v. 21, p. 104-119, 2011.

LISCIANDRO, G. R. et al. **Frequency and number of ultrasound lung rockets (B-lines) using a regionally based lung ultrasound examination named vet blue (veterinary bedside lung ultrasound exam) in dogs with**

radiographically normal lung findings. *Vet Radiol and Ultrasound*, v. 55, p. 315-22, 2014.

MADIEDO, G. SCIACCA, R. HAUSE, L. **Air bubbles and temperature effect on blood gas analysis.** *J Comp Pathol*, v. 33, p. 864, 1980.

MARINI, J. J. GATTINONI, L. **Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two.** *Crit Care Med*, v. 32, p. 250–255, 2004.

MARINI, J. J. RAVENSCRAFT, S. A. **Mean airway pressure: physiologic determinants and clinical importance part 1: physiologic determinants and measurements.** *Crit Care Med*, v. 20, p. 1461–1472, 1992.

MARTIN, C. et al. **Pulmonary fibrosis correlatas with outcome in adult respiratory distress syndrome.** A study in mechanically ventilated patient. *Chest*, v. 107, p. 196-200, 1995.

MATHIAS, D. W. CLIFFORD, P. S. KLOPFENSTEIN, H. S. **Mixed venous blood gases are superior to arterial blood gases in assessing acid-base status and oxygenation during acute pericardial tamponade in dogs.** *J Clin Invest*, v. 82, p. 833–837, 1998.

MERCAT, A. et al. **Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.** *JAMA*, v.299, p.646-655, 2008.

MUKHOPADHYAY, S. HOIDAL, J. R. MUKHERJEE, T. K. **Role of TNF alpha in pulmonary pathophysiology.** *Respir Res*, v. 7, p. 125, 2006.

OLMAN, M. A. et al. **Pulmonary edema fluid from patients with early lung injury stimulates fibroblast proliferation through IL-1b-induced IL-6 expression.** *J Immunol*, v. 172, p. 2668– 2677, 2004.

NOVICK, R. J. et al. **Mitigation of injury in canine lung grafts by exogenous surfactant therapy.** *J Thorac Cardiovasc Surf*, v. 113, p. 342-353, 1997.

OLMAN, M. et al. **Pulmonary edema fluid from patients with early lung injury stimulates fibroblast proliferation through IL-1b induced IL-6 expression.** *J Immunol*, v. 172, p. 2668- 2677, 2004.

PAPAZIAN, L. *et al.* **Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med*, v. 363, p.1107-1116, 2010.

PARENT, C. et al. **Clinical and clinicopathological findings um dos with acute respiratory distress syndrome: 19 cases.** *JAVMA*, v. 208, p. 1428-1433, 1985-1993.

PEBERDY, M. A. et al. **Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care.** *Circulation*, v. 122, p. S768–S786, 2010

PERKINS, G. D. et al. **The b-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial.** *Am J Respir Crit Care Med*, v. 173, p. 281–287, 2006.

PELING, M. R. FAN, E. **Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome.** *JAMA*, v. 304, p. 2521–2527, 2010.

QASEEM, A. et al. **Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.** *Ann Intern Med*, v. 154, p. 260–267, 2011.

RACHITTE, C. E. *et al.* **Diltiazem como Alternativa ao Betabloqueador na Angiotomografia de Artérias Coronárias.** *Arq. Bras Cardiol*, 2012.

RAFFE, M. R. FAUDSKAR, L.S. **Point-of-care laboratory testing in the intensive care unit.** In: Bonagura JD, editor. *Kirk's current veterinary therapy XIII, small animal practice.* Philadelphia: WB Saunders, p. 110–112, 2000.

RAGHU, G. et al. **Extracellular matrix in normal and fibrotic human lungs.** *Am Rev Respir Dis*, v. 131, p. 281-289, 1985.

RAMANATHAN, R. MASON, G. R. RAJ, J. U. **Effect of mechanical ventilation and barotrauma on pulmonary clearance of 99mtechnetium diethylenetriamine pentaacetate in lambs.** *Pediatr Res*, v.27, p. 70-74, 1990.

RANEIRI, V. M. et al. **Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.** *J Am Med Assoc*, v.282, p.54-61, 1999.

REECE, W. O. **Princípios Básicos do Equilíbrio Acidobásico.** In **Fisiologia dos Animais Domésticos**; 13. Ed.; Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 2017; cap 13; p. 134-136.

REECE, W. O. **Visão Geral do Sistema Respiratório.** In **Fisiologia dos Animais Domésticos**; 13. ed.; Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 2017; cap 21; p. 195-215.

R. P. DELLINGER. *et al.* **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012.** *Intensive Care Med*, v.39, p.165-228, 2013.

SCHUTZER, K. LARSSON, A. RISBERG, B. **Lung protein leakage in feline septic shock.** *Am Rev Resp Disease*, v.147, p.1380-1385, 1993.

SCHWARTZ, A. R. *et al.* **Respiratory function of the upper airways.** In: Murray, J. F. Nadel J. A, 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, *Textbook of respiratory medicine*, v. 2, p.1451–1470, 1994.

SHIMABUKURO, D. SAWA, T. GROPPER, M. **Injury and repair in lung and airways.** *Crit Care Med*, v.31, p.524-531, 2003.

SLUTSKY, A. S. **Consensus Conference on Mechanical Ventilation , Northbrook.** Intensive Care Med, v.20, p.64-79, January 28–30, 1993, 1994.

SLUTSKY, A. S. RANIERI V. M. **Ventilator-induced lung injury.** N Engl J Med, v.369, p.2126–36, 2013.

SLUTSKY, A. TREMBLAY, L. **Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor?** Am J Respir Crit Care Med, v.157, p.1721–1725, 1998.

SYGA, K. *et al.* **Altered clearance of gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid aerosol from bleomycin-injured dog lungs: initial observations.** Am J Respir Crit Care Med, v.167, p.1704-1710, 2003.

TAKEMURA, Y. *et al.* **Influence of depletion of alveolar macrophages on apoptosis in Candida-induced acute lung injury.** Exp Lung Res, v.31, p.307-321, 2005.

TANG, W. *et al.* **Reversible impairment of myocardial contractility due to hypercarbic acidosis in the isolated perfused rat heart.** Crit Care Med, v.19, p.218–224, 1991.

TE, S.Q. *et al.* **Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury.** Am J Resp Crit Care Med, v.171, p.361-370, 2005.

THURLBECK, W. M. CHURCH A.M. **Adult Respiratory Distress Syndrome in Pathology of the Lung.** In: Thieme Medical Publication. 2. ed. Mas York, p.385-397, 1995.

WADDELL, L. S. KING, L. G. **Abordagem Geral da Dispneia.** In: Manual BSAVA de Emergência e Medicina Intensiva em Cães e Gatos. 2. ed. São Paulo, MedVet, cap.7, p.133-140, 2013.

WATLING, S. M. TEMOS, J. **Acute respiratory distress syndrome.** Ann Pharmacother, v.29, p.1002-1007, 1995.

EBB, H. H. TIERNEY, D. F. **Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: Wprotection by positive end expiratory pressure.** Am Rev Respir Dis, v.110, p.556-565, 1974.

WEBER, T. *et al.* **Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome.** Am J Respir Crit Care Med, v.162, p.1361–1365, 2000.

WEILAND, J. E. *et al.* **Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome.** *Am Rev Respir Dis*, v.133, p.218-225, 1986.

WHITSETT, J. A. **Intrinsic and innate defenses in the lung:** intersection of pathways regulating lung morphogenesis, host defense, and repair. *J Clin Invest*, v. 109, p.565-569, 2002.

WIENER, R. S. WIENER, D. C. LARSON, R. J. **Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults:** a meta-analysis. *JAMA*, v.300, p.933–936, 2008.

WILKINS, A. P. *et al.* **Acute lung injury and acute respiratory distress syndromes in veterinary medicine: consensus definitions:** The Dorothy Russell Havemeyer Working Group on ALI and ARES in Veterinary Medicine. *Journal Veterinary Emergency and Critical Care*, p.333-339, 2007.

WU, M. *et al.* **The impacts of baseline ventilator parameters on hospital mortality in acute respiratory distress syndrome treated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation:** a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*, v.17, p.181, 2017.

XIÃO, S. *et al.* **Effect of continuous hemofiltration on hemodynamics, lung inflammation and pulmonary edema in a canine model of acute lung injury.** *Intensiva Care Med*, v.29, p.2034-2042, 2003.