

Cristiane Delgado Alves Rodrigues¹,
Rosmari Aparecida Rosa Almeida
de Oliveira², Sílvia Maria de Toledo
Piza Soares³, Luciana Castilho de
Figueiredo⁴, Sebastião Araújo⁵,
Desanka Dragosavac⁶

Lesão pulmonar e ventilação mecânica em cirurgia cardíaca: revisão

Lung injury and mechanical ventilation in cardiac surgery: a review

RESUMO

A insuficiência respiratória após a cirurgia cardíaca com utilização da circulação extracorpórea pode ser resultante de inúmeros fatores relacionados às condições do sistema respiratório no pré, intra e pós-operatório. A finalidade desta revisão é discutir alguns dos fatores relacionados à lesão pulmonar observada no período pós-operatório de cirurgia cardíaca e quais os

recursos ventilatórios têm sido propostos para minimizar e/ou tratar a hipoxemia dos pacientes.

Descritores: Circulação extracorpórea/uso terapêutico; Procedimentos cirúrgicos cardíacos/efeitos adversos/complicações Lesão pulmonar/etiologia; Lesão pulmonar/fisiopatologia; Síndrome do desconforto respiratório do adulto/etiologia; Anoxia; Respiração artificial; Período pós-operatório

1. Fisioterapeuta, Professora do Curso de Especialização em Fisioterapia Respiratória em Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.
2. Fisioterapeuta, Professora da Faculdade de Fisioterapia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Camp - Campinas (SP), Brasil.
3. Doutora, Fisioterapeuta, Professora da Faculdade de Fisioterapia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Camp – Campinas (SP), Brasil.
4. Doutora, Fisioterapeuta, Professora e Coordenadora do Curso de Especialização e Aprimoramento em Fisioterapia Respiratória em Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.
5. Doutor, Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.
6. Doutora, Professora do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas, Coordenadora do Curso de Especialização em Fisioterapia Respiratória em Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

Trabalho realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

Submetido em 24 de Fevereiro de 2010
Aceito em 16 de Novembro de 2010

Autor para correspondência:

Cristiane Delgado Alves Rodrigues
Avenida Jesuíno Marcondes Machado,
2257 - Jardim Paineiras
CEP: 13093-321 – Campinas (SP), Brasil.
E-mail: crist_rodrigues@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Existem inúmeros fatores que podem influenciar direta e/ou indiretamente a lesão pulmonar observada no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC). Considerando-se a necessidade de desmame e extubação precoce desses pacientes, a literatura discute técnicas e métodos ventilatórios que visam prevenir e corrigir a hipoxemia frequentemente observada nessa condição. No entanto, ainda não há consenso sobre qual a melhor modalidade ventilatória a ser empregada no intra e pós-operatório em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Dessa forma, o principal objetivo desta revisão foi discutir a etiopatogenia e a fisiopatologia da lesão pulmonar no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC, assim como as modalidades e estratégias ventilatórias nesses pacientes.

MÉTODOS

A revisão da literatura foi realizada através das bases de dados vinculadas a pesquisas médicas experimentais e clínicas. As bases de dados incluídas nesta pesquisa foram: Pubmed, MedLine, Scielo, Lilacs, Scopus, Excerpta Medica, Biological Abstracts, Chemical Abstracts e Index Medicus. Foram utilizados nesta revisão os artigos publicados nos últimos 20 anos, em língua inglesa e portuguesa através do cruzamento dos unitermos: cirurgia cardíaca (cardiac surgery), circulação extracorpórea (cardiopulmonary bypass), ventilação mecânica (mechanical ventilation), lesão pulmonar aguda (lung injury) e síndrome de angústia respiratória aguda (respiratory distress syndrome). Na análise foram incluídos: trabalhos clínicos randomizados, trabalhos experimentais e revisões de literatura. Foram descartados Cartas

ao Editor e Relatos de Caso. A amostra de artigos descritos nesta revisão foi de seis estudos experimentais, 26 ensaios clínicos prospectivos, sete ensaios clínicos retrospectivos e cinco revisões de literatura.

Incidência de insuficiência respiratória no pós-operatório

A insuficiência respiratória após cirurgia cardíaca é importante fator de morbidade pós-operatória.⁽¹⁾ Weiss et al.⁽²⁾ observaram a incidência da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) em 1,32% dos pacientes. Essa baixa incidência de lesão pulmonar aguda poderia ser parcialmente atribuída à intervenção para prevenção da isquemia de reperfusão do miocárdio com alopurinol durante e após a CEC. Outro estudo realizado por Kaul et al.⁽³⁾ mostrou a incidência de SARA em 2,5% dos casos.

A SARA ocorreu em 12 (0,5%) de 2.464 pacientes incluídos no estudo de Asimakopoulos et al.,⁽⁴⁾ sendo que onze (91,6%) destes pacientes morreram, e em todos eles a insuficiência respiratória grave foi parte da falência de múltiplos órgãos. O único sobrevivente desenvolveu a SARA sem outra falência orgânica.

Milot et al.⁽⁵⁾ estudaram 3.278 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC e verificaram que a SARA esteve presente em 0,4% (13 pacientes), com mortalidade de 15% (2 de 13 pacientes). Dos dois pacientes que foram a óbito, um foi por falência multiorgânica.

A insuficiência respiratória no pós-operatório de cirurgia cardíaca

A função pulmonar e a oxigenação estão prejudicadas em 20 a 90% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC.⁽⁶⁾ A lesão pulmonar no pós-operatório permanece como importante causa de morbidade e sua etiologia está frequentemente relacionada à anestesia, à CEC^(4,6,7) e ao trauma cirúrgico.^(1,3) De forma significativa, a presença de cirurgia cardíaca prévia, a ocorrência de choque circulatório no pós-operatório e o número de transfusões realizadas durante a cirurgia são fatores desencadeantes da lesão pulmonar aguda e SARA.⁽⁵⁾

Canver e Chanda,⁽⁸⁾ em estudo realizado com 8.802 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, identificaram insuficiência respiratória naqueles que necessitaram de ventilação mecânica no pós-operatório por tempo superior a 72 horas. Desses pacientes, 491 (5,6%) evoluíram com insuficiência respiratória associada a outras complicações no período pós-operatório, e que contribuíram significativamente para aumentar este risco, como a sepse, endocardite, sangramento gastrointestinal, falência renal, mediastinite, necessidade de reoperação em até 24 horas e sangramento grave. O

tempo de CEC foi o único fator intra-operatório que aumentou significativamente o risco de insuficiência respiratória do período pós-operatório. Os autores concluíram que a função respiratória após a revascularização do miocárdio é realmente influenciada pelo comprometimento no pós-operatório de órgãos extra-cardíacos ou complicações sistêmicas.⁽⁸⁾

No estudo de Messent et al.⁽⁹⁾ observou-se que os fatores preditivos para o desenvolvimento de SARA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca foram o tempo prolongado de CEC, a necessidade de balão intra-aórtico ou assistência ventricular e a necessidade de diálise após a cirurgia. No entanto, Weiss et al.⁽²⁾ relataram que não houve correlação entre o uso de balão intra-aórtico e a baixa relação PaO_2/FiO_2 , pois apenas 17 de 466 pacientes necessitaram do dispositivo.⁽²⁾

Existem outros fatores relacionados à insuficiência respiratória desenvolvida por pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, tais como atelectasias, aumento do *shunt*, alterações da mecânica pulmonar e da parede torácica, mudanças no leito capilar e parênquima pulmonar, secundário à disfunção do VE ou lesão do endotélio pulmonar^(2,6,10) No Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas foram estudados 306 pacientes no período pós-operatório de cirurgia cardíaca, sendo que 30 deles necessitaram de monitorização com catéter de *Swan-Ganz* e, em 19, o *shunt* pulmonar esteve aumentado.⁽¹¹⁾

É comum no pós-operatório a ocorrência de mudanças no padrão respiratório, incoordenação muscular e diminuição da complacência pulmonar devido a alterações nas propriedades mecânicas do pulmão e da parede torácica.^(12,13)

O aumento dos níveis de creatinina, relacionado com baixo débito urinário, foram descritos por Weiss et al.⁽²⁾ como fator significativo de risco para hipoxemia entre uma a 12 horas após a cirurgia cardíaca.

A maioria dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca são extubados precocemente.⁽¹⁴⁾

As técnicas anestésicas inovadoras e avanços nas técnicas cirúrgicas objetivam a extubação entre quatro e seis horas após a intervenção. Com isso, os protocolos rápidos de desmame, ou "*fast-track*", têm sido cada vez mais utilizados nas unidades de recuperação anestésica e de terapia intensiva. Normalmente, os pacientes que não preenchem os critérios de inclusão neste protocolo são os que apresentam disfunção respiratória (representada pelo aumento da diferença do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio) ou instabilidade hemodinâmica gerada pela disfunção cardíaca após a CEC.⁽¹⁵⁾

Para Nozawa et al.,⁽¹⁰⁾ o tempo de CEC maior que 120 minutos influencia no desmame da ventilação mecânica, sendo este um dos fatores que podem aumentar o risco cirúrgico dos pacientes.

Figueiredo et al.⁽¹⁶⁾ demonstraram que o desmame da VM

no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca eletiva não complicada é finalizado após cerca de sete horas da admissão na UTI.⁽¹⁶⁾

Por que a circulação extracorpórea leva à insuficiência respiratória?

A função pulmonar sofre efeitos deletérios causados pela ativação da cascata inflamatória desencadeada pela CEC. Nesse processo, ocorre a liberação dos mediadores inflamatórios, radicais livres, proteases, leucotrienos, metabólitos do ácido aracídônico e outros.⁽¹⁾ A elevada liberação de mediadores produzidos durante a CEC causa aumento da permeabilidade capilar pulmonar, com preenchimento intersticial por células inflamatórias e acúmulo de água e proteínas, que leva à formação de microatelectasias, aumento de *shunt* pulmonar, queda na produção de surfactante, diminuição da complacência e aumento da resistência pulmonar. Todos esses fatores aumentam trabalho respiratório no período pós-operatório.^(1,8,17)

A filtração dos mediadores inflamatórios no intra-operatório não diminui níveis dos mediadores inflamatórios e também não altera a incidência de disfunção orgânica no pós-operatório em pacientes revascularizados com CEC.⁽¹⁸⁾

Cox et al.⁽¹⁾ estudaram 52 pacientes com boa função ventricular (fração de ejeção > 30%) e sem antecedentes pulmonares que foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com e sem CEC. Os autores perceberam que, desprezando os mecanismos inflamatórios mediados pela CEC, o gradiente alvéolo-arterial estava aumentado no peri-operatório em ambos os grupos. Esses achados sugerem que a CEC não é único fator associado com disfunção pulmonar, e que ela é também relacionada ao trauma cirúrgico e anestesia.⁽¹⁾

No estudo de Asimakopoulos et al.,⁽⁴⁾ que avaliou a incidência da SARA em 2.464 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, as análises estatísticas realizadas mostraram que o desenvolvimento da síndrome esteve associado à disfunção ventricular (fração de ejeção < 30%), insuficiência cardíaca (NYHA classes III e IV), além da cirurgia cardíaca de emergência. Outro dado observado foi a presença de SIRS e hipotensão nos pacientes que desenvolveram SARA no pós-operatório.⁽⁴⁾

Diferentemente, Magnusson et al.,⁽¹⁹⁾ num estudo experimental em porcos, avaliaram a função pulmonar após hipotermia e CEC. Os resultados mostraram que a atelectasia e o *shunt* intrapulmonar estiveram aumentados no grupo com CEC. Um fator que pode ter influenciado nessa diferença foi que os autores estudaram a função pulmonar 45 minutos após o término da CEC, enquanto a primeira medida realizada no trabalho de Cox et al.⁽¹⁾ foi realizada após a chegada do paciente na UTI.

Outros fatores de risco para desenvolvimento da disfunção pulmonar pós CEC são a hipervolemia e hemodiluição excessiva, como foi afirmado no estudo de Boldt et al.⁽¹³⁾ Os autores deste estudo concluíram em seu trabalho que o edema extravascular está associado à deterioração da troca gasosa pulmonar em pacientes com balanço hídrico positivo após a CEC, fato de maior ocorrência em pacientes com idade superior a 65 anos.⁽⁶⁾

Síndrome de resposta inflamatória sistêmica, lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda em pacientes da cirurgia cardíaca

A cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) provoca síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). O contato dos componentes sanguíneos do paciente com a superfície do circuito da CEC, lesão de isquemia e reperfusão, reação de complexo heparina com protamina, lesão causada por transfusão de hemoderivados (TRALI – *Transfusion Related Acute Lung Injury*), lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica (VILI – *Ventilation Induced Lung Injury*) e trauma cirúrgico são as possíveis causas da SIRS. Esta resposta inflamatória pode contribuir para o desenvolvimento de complicações pós-operatórias, incluindo disfunção miocárdica, falência respiratória, disfunção renal e neurológica, alteração da função hepática e falência de múltiplos órgãos.⁽²⁰⁾

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) ou síndrome do desconforto respiratório no adulto (SDRA) é definida pelo Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica como síndrome de insuficiência respiratória que se instala agudamente, caracterizada por infiltrado bilateral na radiografia de tórax, hipoxemia grave (definida como relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$), pressão de oclusão da artéria pulmonar < 18 mmHg ou ausência de sinais clínicos ou ecocardiográficos de hipertensão atrial esquerda (presença de um fator de risco para lesão pulmonar). O termo LPA possui a mesma definição da SARA, diferindo pelo grau menos acentuado de hipoxemia, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$.⁽²⁰⁾

A maior parte das investigações da SARA utilizam o *score* de gravidade proposto por Murray et al.⁽²¹⁾ Trata-se da quantificação do nível de hipoxemia, da complacência estática do sistema respiratório, comprometimento dos quadrantes pulmonares e nível de pressão expiratória final (PEEP). Para um *score* final igual ou superior a 2,5 atribui-se a denominação de SARA.⁽²¹⁾

A fisiopatologia da SARA caracteriza-se por aumento da permeabilidade alvéolo-capilar, com transudação protéica, associada à inflamação sistêmica e local.⁽⁵⁾ É considerada a forma extrema de LPA, o que acarreta taxa de mortalidade entre 36% a 60%,⁽²⁰⁾ sendo descrita por alguns autores superior a 50%.⁽⁴⁾

A SIRS e SARA têm sido descritas após a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e, nesse contexto, tem um impacto significativo na sobrevida dos pacientes.⁽⁵⁾

Sabe-se que o uso da ventilação mecânica pode levar à chamada VILI, e esta é indistinguível da SARA.⁽²²⁾ A partir dessa agressão, inicia-se uma série de reações inflamatórias, com liberação de mediadores, como as interleucinas, alterando a permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, favorecendo a transudação protéica e o edema intersticial difuso. A utilização de estratégias ventilatórias protetoras pode diminuir a mortalidade de pacientes com SARA, porém a forma como isso ocorre ainda não é totalmente conhecida.^(23,24)

Alterações pulmonares decorrentes da anestesia

A cirurgia cardíaca é realizada sob anestesia geral, intubação orotraqueal e adaptação do paciente à ventilação mecânica controlada. O desenvolvimento da hipoxemia no intra-operatório é atribuído à má distribuição dos gases devido a alterações dos volumes pulmonares, das propriedades mecânicas do sistema respiratório e do controle da ventilação.⁽²⁵⁾ Segundo Ramos et al.,⁽²⁶⁾ são diversos os efeitos da anestesia geral na fisiologia respiratória, tais como: formação de atelectasias, redução da capacidade residual funcional (CRF), alteração da relação ventilação-perfusão e prejuízo da função mucociliar.⁽²⁶⁾ A anestesia também pode promover a redução da complacência do sistema respiratório e aumento da resistência das vias aéreas ao fluxo de gases, decorrente da redução do volume pulmonar. Esses achados indicam que as complicações pulmonares pós-operatórias podem surgir durante a anestesia.⁽²⁵⁾

Alterações hemodinâmicas conseqüentes da ventilação mecânica com pressão positiva

A ventilação mecânica com pressão positiva aumenta a pressão intratorácica e com isso diminui o retorno venoso para o ventrículo direito (VD), na seqüência, para ventrículo esquerdo (VE); podendo levar à queda do débito cardíaco. Os pacientes hipovolêmicos podem apresentar instabilidade hemodinâmica quando a ventilação mecânica com pressão positiva é instituída. Já os pacientes com insuficiência cardíaca são beneficiados com o uso da pressão positiva, pois esta causa diminuição de pré carga e pós-carga do ventrículo esquerdo.

A pressão positiva durante a ventilação mecânica aumenta a resistência vascular pulmonar e pós-carga para ventrículo direito. Este fato deve ser levado em consideração nos pacientes com insuficiência de ventrículo direito, devendo a ventilação ser ajustada com pressões menores possíveis.

A pressão positiva intratorácica diminui a pós-carga do ventrículo esquerdo, pois diminui o gradiente entre a pressão

intratorácica e a pressão da aorta. Atenção especial no momento de desmame e extubação deve ser dada para pacientes com função cardíaca limítrofe. A queda da pressão intratorácica pós-extubação leva ao aumento da pré-carga do VD e no mesmo tempo aumento da pós-carga do VE. Estas alterações podem repercutir em insuficiência respiratória aguda secundária à insuficiência cardíaca.^(27,28) A ventilação mecânica não invasiva pode evitar a reintubação nestes pacientes.

Ventilação mecânica, modalidades e estratégias ventilatórias utilizadas na cirurgia cardíaca

A ventilação mecânica tem contribuído muito para aumentar a sobrevida em diversas situações clínicas, mas apesar deste avanço, quando utilizada de maneira inadequada, pode aumentar a taxa de morbimortalidade.⁽²²⁾

Apesar de inúmeros estudos comparando modos ventilatórios, não existem dados suficientes para afirmarmos se a ventilação com volume controlado ou pressão controlada diferem em seus efeitos sobre a morbi-mortalidade dos pacientes com SARA. Fisiologicamente, a simples mudança do modo ventilatório, sem mudanças associadas do volume corrente, frequência respiratória, PEEP, pressão de platô; pouco impacta no prognóstico dos pacientes.⁽²⁰⁾ Todavia, o III Consenso de Ventilação Mecânica coloca que independente da modalidade de escolha, ao se ajustar os parâmetros ventilatórios, deve-se evitar volumes correntes altos e altas pressões de platô.

No trabalho de Gajic et al.,⁽²⁹⁾ analisando 3.261 pacientes críticos da unidade de terapia intensiva (UTI) geral, em ventilação mecânica por causas variadas, sem lesão pulmonar prévia, 205 deles (6,2%) evoluíram para SARA. A lesão pulmonar foi atribuída ao uso de volumes e pressões altas. Não houve diferença nos valores da PEEP entre pacientes do grupo que desenvolveram SARA e grupo que não apresentou esta lesão. Volume corrente baixo (< 6mL/kg) e manutenção da pressão de platô (< 30cmH₂O) são recomendados.

Ventilação mecânica no intra-operatório

A ventilação mecânica é indispensável no período operatório e pode se prolongar no período pós-operatório. A assistência ventilatória adequada às necessidades do paciente na fase peri-operatória pode minimizar as alterações da função pulmonar, fazendo com que haja diminuição nas complicações pós-operatórias.⁽⁷⁾

Embora os aparelhos modernos de anestesia e seus ventiladores sejam mais efetivos na oferta de baixo volume corrente e tenham incorporado alguns recursos de auxílio à ventilação, como a PEEP e a modalidade pressão controlada (PCV), estes ainda são pouco explorados em anestesia.⁽³⁰⁾ De modo geral, não existe um consenso quanto à ventilação mecânica

no intra-operatório,⁽²⁵⁾ o que permite maiores investigações.

O suporte ventilatório tradicional em cirurgia cardíaca recomenda o manuseio da ventilação mecânica com volumes correntes altos (10-15 mL/Kg/peso) para minimizar formação das atelectasias, e o mínimo de pressão positiva para melhorar a oxigenação arterial. Porém, estudos em pacientes com lesão pulmonar pós cirurgia cardíaca relataram que o uso de baixo volume corrente diminuiu a resposta inflamatória sistêmica e pulmonar, além de aumentar a sobrevida.

O estudo de Zupancich et al. realizado com 40 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC, comparou dois grupos: 1) grupo ventilado com volume de 10-12 mL/kg e PEEP de 2-3 cmH₂O; 2) grupo ventilado com baixo volume de 8mL/kg e PEEP de 10cmH₂O. Para análise, foram dosadas as interleucinas 6 e 8 no lavado broncoalveolar e no plasma, sendo coletadas em 3 tempos: antes da esternotomia, após a CEC e após 6 horas de VM. Como resultado do estudo, as interleucinas 6 e 8 coletadas, aumentaram consideravelmente após a CEC em ambos os grupos. Estes valores continuaram aumentando após 6 horas de ventilação apenas nos pacientes que foram ventilados com altos volumes e PEEP baixa. Dessa forma, os autores concluem que a ventilação mecânica pode ser um fator para influenciar a resposta inflamatória após a cirurgia cardíaca.⁽³¹⁾

Ventilação mecânica no pós-operatório: comparação entre pressão controlada e volume controlado

A ventilação mecânica como recurso terapêutico no manuseio da insuficiência respiratória tem avançado satisfatoriamente, modificando a evolução da mesma, como em pacientes com SARA.⁽³²⁾ A PCV parece estar associada a uma recuperação mais precoce das propriedades mecânicas do sistema respiratório em comparação com a modalidade volume controlado (VCV).⁽²³⁾ Os autores do III Consenso de Ventilação Mecânica recomendam o uso da pressão controlada devido ao seu mecanismo de funcionamento que corresponde aos conceitos de ventilação protetora, onde existe controle da pressão inspiratória.⁽²⁰⁾

Quando a VCV foi comparada com a PCV com relação invertida, houve redução do trabalho cardíaco e do espaço morto nos pacientes ventilados com a última modalidade.⁽³¹⁾ Quando a opção de ventilação for VCV, deve-se preferir onda de fluxo decrescente, pois ela proporciona melhor distribuição do ar inspirado, gerando menor pressão em via aérea.⁽²⁰⁾

Castellana et al.⁽³³⁾ estudaram os efeitos da ventilação mecânica sobre a oxigenação de 61 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio. Foram incluídos somente os pacientes com PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg, sendo ventilados com PCV ou VCV, aleatoriamente. Os resultados revelaram aumento da PaO₂/FiO₂ e diminuição da

fração de *shunt* pulmonar com ambas as modalidades, sem diferenças significativas entre elas. Os autores ainda discutem o curto período de hipoxemia para análise da melhor modalidade ventilatória. No entanto, observou-se que o grau de hipoxemia esteve relacionado com o tempo em que o paciente necessitou do suporte ventilatório no pós-operatório imediato. O aumento da permanência na VM está diretamente relacionado à incidência de lesão pulmonar e de infecções respiratórias, assim como o tempo de permanência na UTI e os custos hospitalares.⁽³³⁾

A ventilação com pressão controlada possui um padrão de fluxo característico, teoricamente favorável à insuflação pulmonar mais homogênea e com pressões alveolares mais baixas, além da limitação das pressões nas vias aéreas. Fisiologicamente, há evidências sugestivas de que possa ser mais eficiente no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC, uma vez que nesses pacientes a ventilação e o edema se distribuem de maneira heterogênea no parênquima pulmonar, determinando constantes de tempo diferentes nas diversas regiões pulmonares e na insuflação alveolar.⁽³³⁾

No Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, a PCV é utilizada como modalidade ventilatória de eleição em pacientes que desenvolvem hipoxemia importante no período pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC.⁽³³⁾ A orientação foi baseada no fato de que esta modalidade associa-se à recuperação precoce das propriedades mecânicas do sistema respiratório em comparação com a VCV, na SARA.⁽³²⁾ Contudo, não foi encontrado na literatura estudos demonstrando a superioridade da PCV no peri-operatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.⁽³³⁾

A PCV parece reduzir o risco de lesão pulmonar induzida pela ventilação, uma vez que permite o controle mais preciso dos níveis máximos de pressão nas vias aéreas e proporciona distribuição mais homogênea dos gases nos alvéolos.⁽²⁴⁾ Isto se deve ao controle da válvula de fluxo que mantém pressão constante na via aérea, sendo o fluxo resultante do nível de pressão controlada programada e da mecânica respiratória do paciente. O principal cuidado com esse modo de ventilação refere-se ao volume corrente, que requer estrita vigilância, pois sofre modificações em função das alterações que ocorrem na complacência e resistência das vias aéreas.⁽²⁴⁾ Castellana et al.⁽³³⁾ apresentam as vantagens teóricas da PCV: limitação da pressão de platô nas vias aéreas (menor incidência de barotrauma), diminuindo conseqüentemente a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPIV), e distribuição de gases de forma mais homogênea.

Manobras de recrutamento pulmonar: CPAP e PEEP

O recrutamento pulmonar é uma manobra inspiratória cuja finalidade é a reabertura de unidade alveolares colapsa-

das, diferente da PEEP, que apenas previne o colapso alveolar. A efetividade da manobra pode ser mensurada, não somente pelo aumento do volume expiratório pulmonar final, mas também pela melhora da oxigenação.⁽⁶⁾

A manobra de recrutamento pulmonar, associada à pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), mostrou significativa melhora na troca gasosa no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC.⁽³⁴⁾ No entanto, deve-se tomar cuidado no ajuste de alarme do pico de pressão inspiratório, pois a limitação dessa pressão é fundamental para prevenir ou diminuir o potencial risco de barotrauma. Outro cuidado deve ser tomado quanto à situação hemodinâmica do paciente. O recrutamento pulmonar com CPAP de 40 cmH₂O por 10 e 20 segundos, em pacientes de cirurgia cardíaca, no trabalho de Nielson et al., causou queda significativa, até valores críticos, do débito cardíaco.⁽³⁵⁾

Nas últimas décadas, inúmeros estudos vêm sendo realizados com a finalidade de avaliar o papel da VM durante a CEC.⁽³⁶⁾ Berry et al.⁽³⁷⁾ verificaram que uma CPAP de 5 cmH₂O, tanto com FiO₂ de 0,21 quanto de 1,0, aplicada durante a CEC em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca diminuiu o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio em 30 minutos, mas não depois de quatro e oito horas pós-CEC, comparando com a ventilação convencional, sem utilização da CPAP durante a CEC. Os autores demonstraram tendência de melhora da função pulmonar deteriorada pela CEC, utilizando a CPAP. Mas, relataram que os pulmões inflados dificultam o acesso cirúrgico.

Outro estudo com CPAP de 5 cmH₂O durante a CEC foi realizado por Cogliati et al.⁽³⁸⁾ Fizeram parte desse estudo pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva com CEC. Estes foram alocados em três grupos: sem CPAP durante a CEC, com CPAP de 5cmH₂O e FiO₂ de 1,0 e o terceiro grupo com CPAP de 5cmH₂O e FiO₂ de 0,21. Os três grupos demonstraram piora da mecânica respiratória, mas no grupo que utilizou CPAP de 5cmH₂O e FiO₂ de 0,21 esta piora foi menos evidente.

Lamarche et al.⁽³⁹⁾ com 75 pacientes, alocados em cinco grupos, a saber: ventilação de alta frequência e FiO₂ de 0,21 ou 1,0; CPAP de 5cmH₂O com FiO₂ de 0,21 ou 1,0; e desconectado do respirador, demonstraram não existir diferença na mecânica respiratória e troca gasosa após o fechamento do esterno.⁽³⁹⁾

Loekinger et al.⁽³⁴⁾ estudaram 14 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva que foram divididos em dois grupos: o “grupo CPAP” de 10 cmH₂O durante a CEC e o “grupo sem CPAP” (grupo controle). No intra-operatório, os grupos foram ventilados com os mesmos parâmetros, descritos a seguir: volume corrente de 7ml/kg de peso corpóreo, frequência respiratória de 15ipm, FiO₂ inicial de 1,0 e PEEP

de 5cmH₂O. Após o término da CEC, a manobra de recrutamento pulmonar (CPAP de 10cmH₂O com limitação do pico de pressão inspiratória) foi realizada em todos os pacientes, mantendo a FiO₂ de 1,0. O grupo que recebeu CPAP de 10cmH₂O durante a CEC apresentou melhor distribuição da relação ventilação/perfusão e significativa diminuição do *shunt* pulmonar nas primeiras quatro horas após a CEC, comparado com o grupo controle. Conseqüentemente, a pressão parcial de oxigênio arterial foi maior e o gradiente alvéolo-arterial foi menor no grupo CPAP.

Nesse estudo, todos os pacientes do grupo CPAP foram extubados, e, no grupo controle, três pacientes apresentaram síndrome de baixo débito e disfunção respiratória, sendo que um paciente apresentou insuficiência respiratória isolada (necessitou de ventilação mecânica não-invasiva por 20 horas) e outro evoluiu com síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, necessitando de VM por seis dias. Portanto, a manobra para diminuir os efeitos adversos da CEC pode ser a utilização da inflação estática dos pulmões (ou seja, a CPAP) durante a mesma.⁽³⁴⁾

Em recente estudo randomizado e controlado, Figueiredo et al.,⁽⁴⁰⁾ comparando o uso da CPAP de 10 cmH₂O *versus* a via aérea aberta para a atmosfera durante a CEC, concluíram que, apesar de uma melhora da PaO₂/FiO₂ observada 30 minutos pós-CEC, este benefício não se mostrou duradouro nas trocas gasosas durante o pós-operatório.

Num estudo experimental em porcos, Magnusson et al.⁽⁴¹⁾ utilizaram uma CPAP de 5 cmH₂O *versus* a via aérea aberta para a atmosfera durante a CEC, com a realização de tomografia de tórax após o procedimento. Os autores não encontraram nenhuma diferença com relação à ocorrência de atelectasia ou de redução do *shunt* intrapulmonar no grupo em que se aplicou a CPAP.

Numa outra investigação experimental utilizando um modelo suíno, Magnusson et al.,⁽⁴²⁾ utilizando a manobra de recrutamento com insuflação dos pulmões numa pressão 40 cmH₂O por 15 segundos, demonstraram que esta foi efetiva na prevenção de atelectasias durante a anestesia geral e após a CEC.⁽³⁷⁾

Lamarche et al.,⁽³⁹⁾ em modelo experimental com porcos, utilizaram VM durante a CEC, e demonstraram que a ocorrência da disfunção endotelial pode ser prevenida somente com a VM, resultando num efeito endotelial semelhante àquele observado com a inalação de óxido nítrico.

Não está claro se a PEEP é necessária para manter a oxigenação e o aumento do volume pulmonar após a manobra de recrutamento em pacientes sob VM após a cirurgia cardíaca com CEC.⁽⁶⁾ Dyhr et al.⁽⁶⁾ realizaram um trabalho com 16 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC ventilados com FiO₂ de 1,0 na fase de recuperação anestésica. Os

pacientes foram randomizados em dois grupos, sendo que em ambos o recrutamento pulmonar era realizado (duas inflações por 20 segundos em 45cmH₂O). O “grupo PEEP” manteve, após o recrutamento, a PEEP por 150 minutos em 1cmH₂O acima da pressão do ponto de inflexão inferior (14 ± 3 cmH₂O) obtido da curva pressão-volume. No “grupo ZEEP”, não foi utilizada a PEEP após a manobra de recrutamento. Neste grupo, as medidas não mudaram, mas no grupo PEEP o volume expiratório pulmonar final aumentou significativamente (p<0,001), assim como a PaO₂ (p<0,05), após o recrutamento. Esse estudo demonstrou que nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, que necessitam de altas FiO₂ na fase de recuperação anestésica, a manobra de recrutamento, associada à utilização da PEEP, melhora o volume pulmonar e a oxigenação, e essas condutas foram bem toleradas pelos pacientes.⁽⁶⁾

Após a manobra de recrutamento em pacientes sem doenças cardiopulmonares, mas com colapso alveolar associado à anestesia, os pulmões permanecem abertos sem o uso da PEEP quando utilizadas baixas frações de O₂. A ventilação com altas frações inspiradas de oxigênio leva absorção de oxigênio e aumenta risco de colapso alveolar. No entanto, na presença de elevados valores de FiO₂, torna-se necessária a utilização da PEEP para manter adequada saturação arterial de oxigênio.⁽³⁹⁾

Weiss et al.⁽²⁾ relataram o uso da PEEP no intra-operatório, sem, no entanto, associá-la ao recrutamento, não observando efeitos benéficos sobre a hipoxemia.⁽²⁾ Porém, em outro estudo, a PEEP utilizada no intra e/ou pós-operatório para pacientes com pleurotomia reduziu o *shunt* pulmonar e melhorou a oxigenação no pós-operatório.⁽⁴³⁾

De acordo com o III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica, as manobras de recrutamento em pacientes com SARA são pouco mostradas.

Posição Prona

Deve ser considerada em pacientes necessitando de elevados valores de FiO₂ e PEEP para manter adequada SatO₂ ou pacientes com LPA/SARA grave (complacência estática do sistema respiratório < 40cmH₂O). Considerar os riscos de mudança postural.⁽²¹⁾

A presença de cateteres e drenos pode dificultar a colo-

cação em PP e medidas para prevenir escaras são necessárias.

A eficácia da PaO₂/FiO₂ da posição prona (PP) para SARA após a cirurgia cardíaca foi objetivo de estudo em trabalho realizado por Mailliet et al.⁽⁴⁴⁾ Dezesesseis pacientes que desenvolveram SARA após cirurgia cardíaca foram avaliados após a intervenção para a PP. O objetivo era melhorar a oxigenação, melhorando assim, a troca gasosa. Os pacientes apresentaram duração média de 18 horas na PP, mostrando melhora da PaO₂/FiO₂ em 87,5% da população estudada. Nenhuma severa complicação foi associada à posição prona, mas 5 pacientes desenvolveram escaras e 2 infecção esternal. Os autores concluem que a PP para tratar a SARA após cirurgia cardíaca é segura e pode melhorar a relação PaO₂/FiO₂. Estudos demonstram que a PP em pacientes críticos com SARA resulta na melhora da relação de PaO₂/FiO₂, porém sem diferença na mortalidade.⁽⁴⁵⁾

CONCLUSÃO

A insuficiência respiratória por lesão pulmonar aguda ou SARA é freqüente no peri-operatório em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Não há na literatura consenso sobre qual a melhor modalidade ventilatória a ser empregada nestes pacientes. As propostas gerais de suporte ventilatório com volumes pequenos, pressão limitada, uso da PEEP, controle da volemia além da hemotransfusão criteriosa, devem ser usadas para minimizar a lesão pulmonar em cirurgia cardíaca.

ABSTRACT

Respiratory failure after cardiopulmonary bypass heart surgery can result from many pre-, intra- or postoperative respiratory system-related factors.

This review was aimed to discuss some factors related to acute lung injury observed during the postoperative period of cardiac surgery and the mechanical ventilation modalities which should be considered to prevent hypoxemia.

Keywords: Cardiopulmonary bypass/therapeutic use; Cardiac surgical procedures/adverse effects; Lung injury/etiology; Lung injury/physiopathology; Respiratory distress syndrome, adult/etiology; Anoxia; Respiration, artificial; Postoperative period

REFERÊNCIAS

1. Cox CM, Ascione R, Cohen AM, Davies IM, Ryder IG, Angelini GD. Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(1):140-5.

2. Weiss YG, Merin G, Koganov E, Ribo A, Oppenheim-Eden A, Medalion B, et al. Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(5):506-13.
3. Kaul TK, Fields BL, Riggins LS, Wyatt DA, Jones CR,

- Nagle D. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence, prophylaxis and management. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1998;39(6):777-81.
4. Asimakopoulos G, Taylor KM, Smith PL, Ratnatunga CP. Prevalence of acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(3):620-1.
 5. Milot J, Perron J, Lacasse Y, Létourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest*. 2001;119(3):884-8.
 6. Dyhr T, Laursen N, Larsson A. Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing in patients ventilated after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(6):717-25.
 7. Barbosa RAG, Carmona MJC. Avaliação da função pulmonar em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *Rev Bras Anestesiologia*. 2002;52(6):689-99.
 8. Canver CC, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(3):853-7; discussion 857-8.
 9. Messent M, Sullivan K, Keogn BF, Morgan CJ, Evans TW. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. *Anesthesia*. 1992;47(3):267-8.
 10. Nozawa E, Kobayashi E, Matsumoto ME, Feltrim MIZ, Carmona MJC, Auler Júnior JOC. Avaliação de fatores que influenciam no desmame de pacientes em ventilação mecânica prolongada após cirurgia cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(3):301-10.
 11. Dragosavac D, Araújo S, Carieli MCM, Terzi RGG, Dragosavac S, Vieira RW. Monitorização hemodinâmica invasiva no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 1999;73(2):129-38.
 12. Gracia RCP, Costa D. Treinamento muscular respiratório em pós-operatório de cirurgia cardíaca eletiva. *Rev Bras Fisioter*. 2002;6(3):139-46.
 13. Boldt J, King D, Scheld HH, Hempelmann G. Lung management during cardiopulmonary bypass: influence on extravascular lung water. *J Cardiothorac Anesth*. 1990;4(1):73-9.
 14. Naughton C, Reilly N, Powroznik A, Aps C, Hunt T, Hunter D, et al. Factors determining the duration of tracheal intubation in cardiac surgery: a single-centre sequential patient audit. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(3):225-33.
 15. Liu LL, Gropper MA. Respiratory and hemodynamic management after cardiac surgery. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2002;4(2):161-9.
 16. Figueiredo LC, Araújo S, Kosour C, Veloso CC, Petrucci Júnior O. Comparação entre dois métodos de retirada do suporte ventilatório mecânico no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2003;15(3):114-20.
 17. Mota AL, Rodrigues AJ, Évora PRB. Circulação extracorpórea em adultos no século XXI: ciência, arte ou empirismo? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2008;23(1):79-92.
 18. Antunes N, Dragosavac D, Petrucci Júnior O, Oliveira PPM, Kosour C, Blotta MHSL, et al. The use of ultrafiltration for inflammatory mediators removal during cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2008;23(2):175-82.
 19. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tydén H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: a experimental study. *Anesthesiology*. 1997;87(5):1153-63.
 20. Amato MBP, Carvalho CRR, Vieira S, Isola A, Rotman V, Mook M, et al. Ventilação mecânica na lesão pulmonar aguda / síndrome do desconforto respiratório agudo. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(3):374-83.
 21. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720-3. Erratum in: *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(4):1065.
 22. Gonçalves LO, Cicarelli DD. Manobra de recrutamento alveolar em anestesia: como, quando e por que utilizá-la. *Rev Bras Anestesiologia*. 2005;55(6):631-8.
 23. Esteban A, Alía I, Gordo F, de Pablo R, Suarez J, González G, Blanco J. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest*. 2000;117(6):1690-6.
 24. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003;289(16):2104-12.
 25. Vieira JE, Silva BAR, Garcia Júnior D. Padrões de ventilação mecânica em anestesia. Estudo retrospectivo. *Rev Bras Anestesiologia*. 2002;52(6):756-63.
 26. Ramos G, Ramos Filho J, Pereira E, Junqueira M, Assis CHC. Avaliação pré-operatória do pneumopata. *Rev Bras Anestesiologia*. 2003;53(1):114-26.
 27. Cheatham ML, Nelson LD, Chang MC, Safcsak K. Right ventricular end-diastolic volume index as a predictor of preload status in patients on positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1801-6.
 28. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth*. 2005;95(6):746-55.
 29. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2005;31(7):922-6.
 30. Bonetti E, Fantoni DT, Auler Júnior JOC. Avaliação da anestesia com baixo fluxo de gases, comparando

- ventilação com pressão controlada à ventilação com tempo controlado - pressão limitada e fluxo constante de gases. Modelo experimental em coelhos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53(1):25-38.
31. Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, Ranieri VM. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(2):378-83.
 32. Prella M, Feihl F, Domenighetti G. Effects of short-term pressure-controlled ventilation on gas exchange, airway pressures, and gas distribution in patients with acute lung injury/ARDS: comparison with volume-controlled ventilation. *Chest.* 2002;122(4):1382-8. Erratum in: *Chest.* 2003;123(1):315.
 33. Castellana FB, Malbouisson LMS, Carmona MJC, Lopes CR, Auler Júnior JOC. Comparação entre ventilação controlada a volume e a pressão no tratamento da hipoxemia no período pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53(4):440-8.
 34. Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH et al - Continuous positive airway pressure at 10 cm H₂O during cardiopulmonary bypass improves postoperative gas exchange. *Anesth Analg.* 2000; 91:522-527.
 35. Nielsen J, Ostergaard M, Kjaergaard J, Tingleff J, Berthelsen PG, Nygård E, Larsson A. Lung recruitment maneuver depresses central hemodynamics in patients following cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2005;31(9):1189-94.
 36. Vohra HA, Levine A, Dunning J. Can ventilation while on cardiopulmonary bypass improve post-operative lung function for patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4(5):442-6.
 37. Berry CB, Butler PJ, Myles PS. Lung management during cardiopulmonary bypass: is continuous positive airway pressure beneficial? *Br J Anaesth.* 1993;71(6):864-8.
 38. Cogliati AA, Menichetti A, Tritapepe L, Conti G. Effects of three techniques of lung management on pulmonary function during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1996;47(2):73-80.
 39. Lamarche Y, Gagnon J, Malo O, Blaise G, Carrier M, Perrault LP. Ventilation prevents pulmonary endothelial dysfunction and improves oxygenation after cardiopulmonary bypass without aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(3):554-63.
 40. Figueiredo LC, Araújo S, Abdala RCS, Abdala A, Guedes CAV. CPAP at 10 cm H₂O during cardiopulmonary bypass does not improve postoperative gas exchange. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008;23(2):209-15.
 41. Magnusson L, Zengulis V, Wicky S, Tydén H, Hedenstierna G. Effect of CPAP during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. An experimental study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(10):1133-8.
 42. Magnusson L, Tenling A, Lemoine R, Högman M, Tydén H, Hedenstierna G. The safety of one, or repeated, vital capacity maneuvers during general anesthesia. *Anesth Analg.* 2000;91(3):702-7.
 43. Yamagishi T, Ishikawa S, Ohtaki A, Takahashi T, Koyano T, Ohki S, et al. Postoperative oxygenation following coronary artery bypass grafting. A multivariate analysis of perioperative factor. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2000;41(2):221-5.
 44. Maillet JM, Thierry S, Brodaty D. Prone positioning and acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery: a feasibility study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(3):414-7.
 45. Abroug F, Ouannes-Besbes L, Elatrous S, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):1002-11.