

Estudo de crianças com síndrome do desconforto respiratório agudo: correlação anatomoclínica radiológica

A study of children with acute respiratory distress syndrome:
histopathological, clinical and radiological correlation

Zina Maria Almeida de Azevedo, Heloísa Novaes Outani, Alexandra Maria Vieira Monteiro, Márcia Cristina Bastos Boechat e Pedro Paulo Xavier Elsas

Resumo Estudo retrospectivo com revisão dos casos clínicos de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, realizado no período de out/88 a dez/90 na Unidade de Pacientes Graves do Instituto Fernandes Figueira. Os autores estudaram as características clínicas, radiológicas e histopatológicas de acordo com o estágio evolutivo da doença. Dentre 459 casos estudados, foram selecionados 49 (11%). Onze casos tiveram exame anatomopatológico [biopsia (4), necropsia (8)] e foram classificados de acordo com o estágio evolutivo em: fase exsudativa inicial, fase proliferativa celular e fase proliferativa fibrótica. Houve correlação clínica radiológica e anatomopatológica nos casos confirmados com exame histológico. Os autores consideram importante estudos futuros em que a interação entre a pesquisa clínica e experimental permita o melhor conhecimento desta Síndrome na população pediátrica.

Palavras-chaves: Pulmão de choque. Síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS). Citocinas. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Abstract This retrospective study reviews cases of ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) treated and followed up from October 1988 to December 1990 in the Pediatric Intensive Care Unit of Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Brazil. Clinical, radiological and histopathological features were analyzed and correlated with well defined stages of the disease process. Out of 459 cases, 49 (11%) were selected for further study. In 11 cases, histopathological examination (4 biopsies and 8 autopsies) was performed and then classified into one of the following phases: exsudative, cellular proliferative and late fibrotic. The work emphasizes the need for further clinical and experimental studies in order to define the mechanisms and the impact of this Syndrome in the pediatric population.

Key-words: Shock lung. Acute respiratory distress syndrome (ARDS). Cytokines. Pediatric Intensive care unit. Tumoral necrosis factor.

Outrora denominada Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto ou Pulmão de Choque, desde que foi descrita, há 28 anos, a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (Acute Respiratory Distress Syndrome ou ARDS) não encontrou desenvolvimento terapêutico capaz de mudar seu curso ou de torná-la reversível.. Entidade caracterizada por hipoxemia refratária

e edema pulmonar não cardiogênico, a ARDS é, até hoje, responsável por uma taxa de mortalidade alta, em torno de 70%.

A conduta terapêutica adotada até o momento é de suporte, consistindo de assistência ventilatória, uso de agentes inotrópicos, drogas vasoativas e diuréticos. Hoje compreendemos melhor o aumento da permeabilidade vascular,

Departamentos de Pediatria, Anatomia Patológica e Serviço de Radiologia do Instituto Fernandes Figueira e Departamento de Imunologia do Instituto de Microbiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Endereço para correspondência: Dra. Zina Maria Almeida de Azevedo. Depto de Pediatria/Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ. Av. Rui Barbosa 716, Flamengo, 22250-040 Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 553-0052 R: 54111. Fax: 55 21 553-8094.

Recebido para publicação em 14/5/97.

que caracteriza esta síndrome, como devido, pelo menos em parte, à citocinas como o Fator de Necrose Tumoral (Tumor Necrosis Factor ou TNF), à Interleucina-1 (IL₁) e ao Fator Inibidor da Migração de Macrófagos (Macrophage Migration Inhibitory Factor ou MIF), liberados por células inflamatórias e que causam lesão celular direta ou indiretamente^{6 7 9 11 16 21 43 45 49 51 55 63 72 76 79}. A liberação de enzimas proteolíticas, radicais tóxicos de oxigênio, mediadores lipídicos como os leucotrienos e o Fator de Ativação Plaquetária (Platelet Activating Factor ou PAF), também causam, direta e indiretamente, lesão endotelial no pulmão e em outros órgãos-alvo, resultando em hipoxemia refratária e em aumento do consumo periférico de oxigênio^{8 13 25 45}. Um

desenvolvimento terapêutico futuro poderá vir a inibir ou bloquear os efeitos das citocinas inflamatórias, evitando a lesão endotelial pulmonar, mas isto dependerá de melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos na ARDS.

Na Unidade de Pacientes Graves (UPG) do Instituto Fernandes Figueira (IFF), a ARDS apresenta uma incidência de 11%, cursando com uma taxa de letalidade em torno de 80%. Acreditamos que a análise dos casos de ARDS no Serviço, pondo em correlação as características clínicas, radiológicas e fisiopatológicas, será útil para os interessados numa abordagem clínica com terapêuticas mais específicas e não apenas de suporte.

MATERIAL E MÉTODOS

O critério de seleção dos casos foi retrospectivo. O estudo analisou casos de Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo (ARDS), com correlação anatomoclínica e radiológica, no período compreendido de outubro/1988 a dezembro/1990, na Unidade de Pacientes Graves, Departamento de Pediatria, do Instituto Fernandes Figueira. Foram excluídos os pacientes com doença pulmonar crônica, cardiopatia congênita ou adquirida e aqueles com edema pulmonar neurogênico. A faixa etária compreendeu crianças de 1 mês a 14 anos de vida.

O critério utilizado para ARDS foi o de escore de lesão pulmonar aguda (Acute Lung Injury ou ALI), proposto por Murray, Matthay e colaboradores,

onde uma pontuação maior que 2.5 indica lesão pulmonar grave ou ARDS⁵⁴.

As alterações anatomopatológicas e radiológicas em relação ao tempo de evolução da ARDS foram classificadas em fase I (Exsudativa), fase II (Proliferativa celular) e fase III (Proliferativa fibrótica), de acordo com o critério descrito por Fraser e Paré²⁶.

Os critérios de sepse, choque séptico e falência de múltiplos órgãos (Multiple Systems Organ Failure ou MSOF) foram aqueles já definidos em outros trabalhos e que utilizamos em nosso serviço^{51 80 82}. Foram calculadas as taxas de mortalidade geral e proporcional e a taxa de letalidade por ARDS²⁴.

RESULTADOS

Dentre 459 pacientes admitidos na UPG no período, foram selecionados 49 pacientes com ARDS, representando uma taxa de incidência de 11%. Onze casos tiveram exame anatomopatológico [biopsia (4) e/ou necropsia (8)] e foram classificados de acordo com o estágio evolutivo (Tabela 1). O evento desencadeante da ARDS foi infeccioso em 100% dos casos. A sepse foi o principal fator de risco para ARDS, estando presente em 88% dos casos. Todos os pacientes cursaram com MSOF, tendo sido um importante fator de morbidade na evolução e constituindo-se na principal "causa mortis". A taxa de mortalidade geral na UPG, neste período, foi de 31,5%, enquanto a mortalidade por ARDS foi de 9,1% (Tabela 2). A letalidade na população estudada com ARDS foi de 86%. Dentre os 11 casos estudados, descreveremos 6 ilustrativos

das diferentes fases da ARDS, acompanhados de correlação anatomoclínica.

Caso 1. VFL, feminino, 5 meses, desnutrido III grau, com enterocolite necrotizante do lactente. Internou com sepse, choque séptico, evoluindo para MSOF e óbito com 24h de internação. Assistência ventilatória durante 18h. Fez uso de Pressão Positiva Expiratória Final (PEEP) (6cm H₂O). Hipoxemia. Relação pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂) / pressão parcial alveolar de oxigênio (PAO₂) = PaO₂/PAO₂ = 0,19. Escore de ALI = 2,7.

Evolução radiológica: infiltrado alveolar bilateral difuso.

Achados anatomopatológicos: a necropsia revelou pulmões com áreas de hiperinsuflação alternando com outras de atelectasia e áreas

Tabela 1 - Síndrome do desconforto respiratório agudo - correlação anatomo - radiológica.

Caso	Patologia Básica	Raio X	Idade	Evolução	PEEP	PaO ₂ (cm H ₂ O)	Escore PAO ₂	Histopatologia
01	Enterocolite necrotizante do lactente	4 quadrantes	5 m	óbito	6	0,19	2,7	24h de Evolução Fase Exsudativa Aguda
1.1	Insuficiência circulatória aguda - Choque (D. viral)		3 a	óbito	-	-	*	Com 2h - Evolução Choque Fase Exsudativa
1.2	Dengue hemorrágico (Sugestivo de)	Normal	11 a	óbito	0	-	*	Com 12h - Choque Fase Exsudativa
1.3	Pós-op perfuração íleo sepse por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 quadrantes Infiltrado bilateral	8 d	óbito	10	0,09	2,7	Com 48h - ARDS Fase Exsudativa
02	Pneumonia por Adenovírus	4 quadrantes Barotrauma (pneumotórax)	6 m	óbito	10 - 15	0,03	4,0	Com 48h - Transição da Fase Exsudativa (Fase I) para Fase Proliferativa Celular (Fase II)
03	Broncopneumonia por Adenovírus	4 quadrantes (1º dia) Enfisema intersticial (3º dia) + Melhora do padrão alveolar	1a 4m	óbito	10 - 15	0,09	3,3	5º dia de Evolução Fase Proliferativa Celular
3.1	Pneumonia por Vírus Respiratório Sincicial	4 quadrantes Pneumomediastino	6 m	óbito	08 - 10	0,07	3,3	Com 48h - Fase Proliferativa Celular (Fase II)
3.2	Hepatite neonatal por Citomegalovírus, Sepse por <i>Staphylococcus aureus</i>	4 quadrantes	4 m	óbito	6	0,10	2,7	48h de evolução Fase Proliferativa Celular
04	Tuberculose Pulmonar (f.miliar) + Sepse por <i>Staphylococcus epidermidis</i> Não há fibrose	4 quadrantes + padrão micronodular + pneumomediastino	8 a	óbito	10 - 15	0,13	3,6	15º dia - Alterações sugestivas de transição Fase II - Fase III/discreta fibrose intra- Fase alveolar. Proliferativa Fibrótica Inicial.
05	Gastroenterite aguda por <i>Salmonella spp</i> + Pneumonia	a) 4 quadrantes Enfisema Intersticial b) "Honey comb" Pneumomediastino	5 m	óbito	10 - 17	0,04	3,6	a) Fase Proliferativa Celular (7º dia) b) Fase Proliferativa Fibrótica (12º dia)
06	Hipotireoidismo congênito + pneumonia e Sepse	Infiltrado alveolar bilateral (4 quadrantes) (1º dia). 1 ano após - Infiltrado Intersticial Bilateral	4a 2m	Alta	6	0,12	2,7	20 dias pós ARDS Fase de Reparo

* O escore não foi realizado nestes casos em vista da evolução fulminante apresentada, entretanto a ARDS foi comprovada por necropsia.

Tabela 2 - mortalidade geral e mortalidade proporcional por síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) – UPG, out-88/dez-90.

	Nº de pacientes	Nº de óbitos	Taxa de mortalidade geral (%)	Mortalidade proporcional
ARDS	49	42	9,1	29
Outros diagnósticos	410	103	22,4	71
Total	459	145	31,5	100

ARDS = síndrome do desconforto respiratório agudo.

bilaterais de edema e congestão de septos e alvéolos. Raros focos de membrana hialina. Fase Aguda Exsudativa (Figura 1).

Caso 2. TAPL, masculino, 6 meses, eutrófico. Pneumonia por adenovírus (confirmado por imunofluorescência e hibridização *in situ* em pulmão). Evoluiu no 4º dia de doença com choque irreversível, MSOF, falecendo após 60h de internação (48h pós-ARDS). Permaneceu todo

o período em assistência ventilatória. PEEP elevado (10 a 15cm H₂O). Hipoxemia severa (PaO₂/PAO₂ = 0,038). Escore de ALI = 4.

Evolução radiológica: inicialmente padrão de broncopneumonia. No 4º dia evoluiu com infiltrado alveolar difuso sugestivo de ARDS que se manteve até o óbito. Courseou com barotrauma (pneumotórax bilateral drenado).

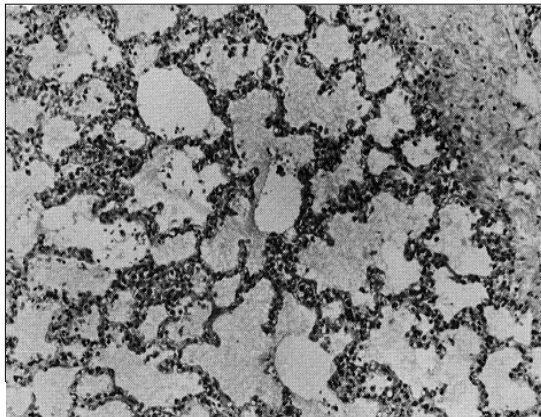


Figura 1 - Edema intersticial e alveolar. Fase I ou aguda exsudativa. 150x.

Achados anatomopatológicos: broncopneumonia necrótica bilateral ao lado de aspectos de transição da fase I (exsudativa) para a fase II (proliferativa celular) do pulmão de choque. Espaços alveolares ocupados por edema ou forrados em áreas por membrana hialina. Septos também alargados por edema e congestão com infiltrado mononuclear.

Caso 3. FSJ, masculino, 1 ano e 4 meses, desnutrido III grau. Pneumonia por adenovírus (confirmado por hibridização *in situ* em fígado e pulmão). Evoluiu com choque, MSOF e óbito no 5º dia pós-ARDS. Assistência ventilatória por 5 dias. Fez uso de PEEP elevado (10 a 15cm de H₂O). Hipoxemia refratária (PaO₂/PAO₂ = 0,095). Escore de ALI = 3,3.

Evolução radiológica: o aspecto radiológico inicial foi de pneumonia traduzido por hipotransparência em 1/3 inferior direito e 2/3 do hemitórax esquerdo (Figura 2). Em 24h evoluiu com infiltrado alveolar difuso bilateral sugestivo de ARDS (Figura 3). No 3º dia de evolução houve reabsorção parcial do infiltrado alveolar e enfisema intersticial.

Achados anatomopatológicos: a necropsia revelou broncopneumonia necrótica multifocal bilateral mais acentuada à direita. Simultaneamente observou-se nos dois pulmões edema alveolar difuso, espessa membrana hialina e alargamento fibroso dos septos interalveolares com infiltrado mononuclear. Áreas hiperinsufladas e outras atelectásicas. Fase II - Proliferativa Celular (Figura 4).

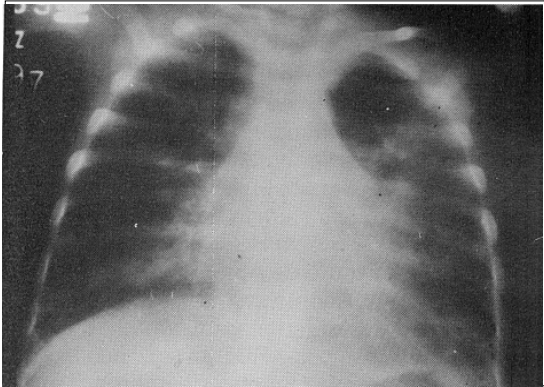


Figura 2 - Caso 3. Infiltrado alveolar no quadrante inferior direito e mais intenso no quadrante inferior esquerdo.

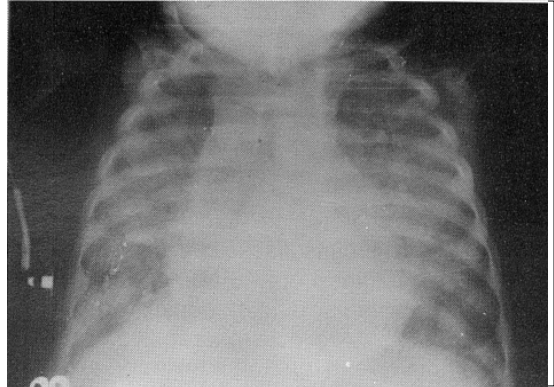


Figura 3 - Caso 3. Infiltrado alveolar difuso bilateral (ARDS).

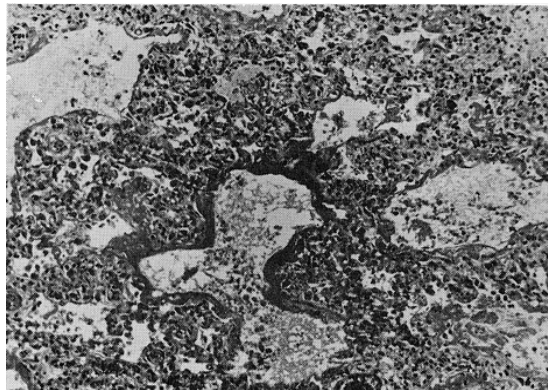


Figura 4 - Caso 3. Membrana hialina, edema alveolar e infiltrado septal mononuclear. Fase II ou proliferativa celular. 150x.

Caso 4. PSBJ, masculino, 8 anos, eutrófico, com tuberculose pulmonar. ARDS no 10º dia de internação. Evoluiu com sepse, choque séptico e MSOF. Assistência ventilatória durante 15 dias. PEEP elevado (10 a 15cm de H₂O), hipoxemia refratária (PaO₂/PAO₂ = 0,13). Escore de ALI = 3.6. Apresentou infecção hospitalar por *Staphylococcus aureus*, indo ao óbito no 15º dia pós-ARDS. Biopsia a céu aberto 48 horas antes do evento da ARDS. Realizada necropsia.

Evolução radiológica: quadro radiológico inicial de infiltrado micronodular difuso. No 10º dia de internação, velamento bilateral sugestivo de ARDS. No 5º dia pós-ARDS, presença de pneumomediastino. No 15º dia pós-ARDS reabsorção parcial do infiltrado alveolar

mantendo padrão micronodular. Ausência de fibrose.

Achados anatomopatológicos: a biopsia evidenciou além do quadro clássico de broncopneumonia tuberculosa, focos de edema alveolar sugerindo a fase inicial da ARDS. Os achados de necropsia 15 dias após o evento mostraram fibrose septal intensa e intra-alveolar focal. Presença de macrotrombos, sinais histológicos de hipertensão pulmonar e aparecimento de pneumocitos tipo II. Fase proliferativa fibrótica inicial (transição da fase II para fase III).

Caso 5. LBL, 5 meses, feminino, desnutrido II grau, com quadro clínico de gastroenterite aguda por *Salmonella spp* e pneumonia. Evoluiu com sepse, choque séptico e MSOF, desenvolvendo

ARDS no 24º dia de internação. Assistência ventilatória durante 12 dias com parâmetros elevados (PEEP = 10 a 17cm H₂O), hipoxemia refratária (PaO₂/PAO₂ = 0.04). Escore de ALI = 3. Óbito no 12º dia pós-ARDS. Biopsia pulmonar a céu aberto no 7º dia pós-ARDS e biopsia por agulha *pós-mortem*.

Evolução radiológica: inicialmente quadro radiológico de hiperinsuflação com espessamento intersticial evoluindo em 48 horas para quadro de infiltrado alveolar difuso sugestivo de ARDS (Figura 5). Manteve este padrão até o 8º dia, quando houve reabsorção do infiltrado alveolar, surgindo padrão reticulonodular e enfisema intersticial, caracterizando no 10º dia, padrão de fibrose difusa ("honeycomb") e pneumomediastino (Figura 6).

Achados anatomopatológicos: a biopsia a céu aberto no 7º dia de evolução mostrou espessamento de septos interalveolares com discreto infiltrado mononuclear, fibrose e pneumocitos tipo II. Alvéolos limitados por delgada membrana hialina (fase II proliferativa celular). Ausência de fibrose

alveolar. Sinais de hipertensão pulmonar. A biopsia por agulha pós morte no 12º dia, mostrou fibrose intersticial e intra-alveolar difusas e hipertensão pulmonar. Fase III - Proliferativa Fibrótica (Figura 7).

Caso 6. ALB, masculino, 4 anos e 2 meses, desnutrido I grau. Hipotireoidismo congênito não tratado. Pneumonia, insuficiência respiratória e choque séptico. Assistência ventilatória durante 1 semana. PEEP = 6cm H₂O. Hipoxemia (PaO₂/PAO₂ = 0,12). Escore de ALI = 2,7. Permaneceu dependente de oxigênio, mantendo hipoxemia e necessitando de oxigenioterapia por 30 dias. No 20º dia de evolução pós-ARDS foi realizada biopsia pulmonar. Alta após 136 dias de internação.

Evolução radiológica: radiografia inicial-infiltrado alveolar bilateral. Radiografia realizada 1 ano após o evento ARDS - infiltrado intersticial bilateral (Figura 8).

Achados anatomopatológicos: biopsia 20 dias pós-ARDS: espessamento septal, aparecimento de pneumocitos tipo II atapetando os alvéolos, ausência de fibrose. Aspecto sugestivo da fase de reparo tissular.

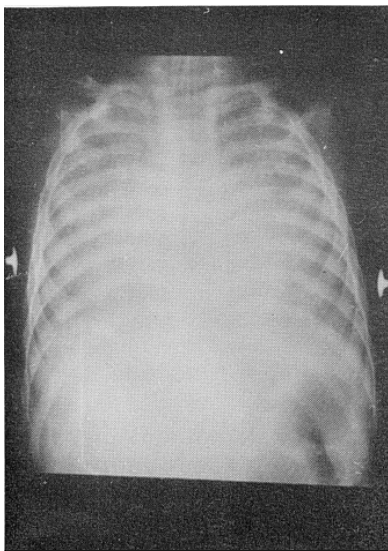


Figura 5 - Caso 5. Infiltrado alveolar difuso (ARDS).

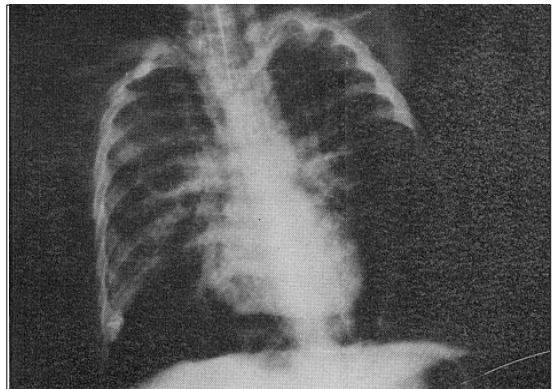


Figura 6 - Caso 5. Padrão reticulonodular e enfisema intersticial pulmonar. Aspecto sugestivo de fibrose difusa ("honey comb"). Pneumomediastino.

DISCUSSÃO

A incidência de ARDS na população pediátrica não tem sido bem definida, embora estudos como o de Lyrene e cols⁴⁶ e Pfenninger

e cols⁶⁷ mostraram uma incidência de 0,8 a 1% respectivamente, contrastando com a incidência de 11% encontrada em nosso serviço. A

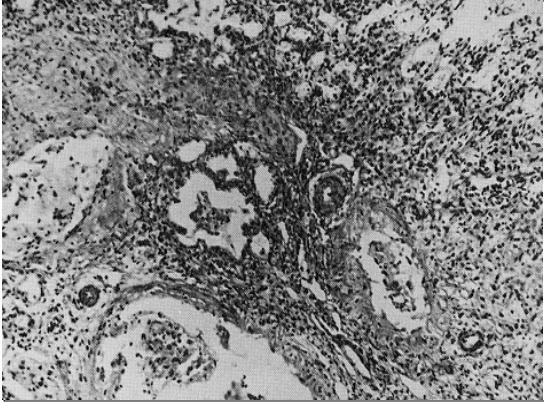


Figura 7 - Caso 5. Fibrose pulmonar. Espaços aéreos terminais distorcidos. Fase III ou crônica proliferativa fibrótica. 150x.

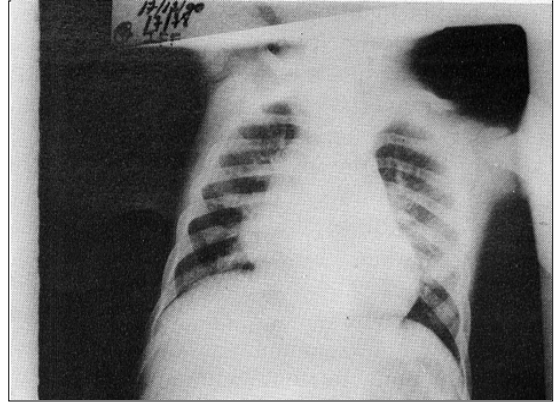


Figura 8 - Caso 6. Infiltrado pulmonar intersticial bilateral.

incidência descrita para a ARDS tem relação com o critério de seleção utilizado, o perfil de cada serviço e com o registro de entidades clínicas que constituem fator de risco para o desenvolvimento da ARDS. A Unidade de Pacientes Graves do Instituto Fernandes Figueira, tem uma demanda de pacientes cuja doença de base predominante é a sepse, com incidência de 48%. Como a sepse é considerada o principal fator de risco para ARDS certamente esta característica do serviço contribuiu para a incidência, relativamente elevada, de 11%^{12 48 70}.

Todos os pacientes evoluíram com MSOF, que foi a causa da morte. Vários estudos tem demonstrado que a MSOF complicando a sepse e a ARDS, pode ser devida à falência de transporte ou consumo de O_2 ^{17 56}. A disfunção ventricular direita secundária à hipertensão pulmonar pode diminuir o débito cardíaco e também o transporte de oxigênio sistêmico, levando à acidose metabólica. Se o déficit de oxigênio é prolongado, a MSOF é inevitável. Apesar da pressão arterial de oxigênio ser mantida às custas de assistência ventilatória, a sepse e a MSOF estão invariavelmente presentes nos pacientes que morrem com ARDS.

Não está claro, até o momento, se a ARDS é, principalmente, uma desordem pulmonar, que causa falência secundária de outros órgãos ao prejudicar a troca gasosa e gerar um desequilíbrio entre oferta e consumo, ou se é uma desordem generalizada da microcirculação, que se manifesta inicialmente no pulmão, devido à importância das trocas gasosas pulmonares^{59 60}. A ARDS é considerada uma síndrome de lesão

difusa de órgãos, causada pela ativação de células inflamatórias e seus mediadores, com o TNF e possivelmente, o MIF, tendo um papel fundamental em todos os órgãos atingidos, de forma semelhante ao que foi descrito para a lesão pulmonar na ARDS^{6 7 9 11 16 43 45 49 51 55 56 63 72 76 79}. Os neutrófilos podem igualmente participar da patogênese da ARDS através da secreção de oxidantes e proteases^{10 35 43 45 49 63 76}.

Neste trabalho, não utilizamos a monitorização hemodinâmica invasiva, e com isso, não obtivemos as medidas de débito cardíaco. O uso de cateter na artéria pulmonar é útil para monitorizar o balanço hídrico e otimizar o débito cardíaco principalmente quando utilizamos o PEEP^{23 66 69}. Quanto ao uso de cateter na abordagem diagnóstica do edema pulmonar não cardiogênico (NCPE) e do edema pulmonar cardiogênico (CPE), o trabalho de Fein e colaboradores, mostrou que a avaliação clínica pode ser específica, apesar de menos sensível para o edema de permeabilidade, com uma precisão diagnóstica em 85% dos casos²³. Para o CPE, a avaliação clínica mostrou uma precisão de 62%, sendo menos específico, porém mais sensível²³. Finalmente, sabemos que ambos os edemas podem coexistir, o que torna o diagnóstico clínico às vezes mais difícil^{56 60}. No nosso estudo, os casos que tiveram exame histopatológico mostraram correlação clínica satisfatória.

Hipertensão pulmonar (HP). Nos casos estudados, observamos que no paciente do caso 5, que teve evolução de 15 dias, a necropsia mostrou sinais sugestivos de HP, enquanto o paciente do caso 4, já no 7º dia de doença,

evoluiu com HP. Nos demais pacientes, não houve sinais histológicos sugestivos de HP, provavelmente em função da evolução mais aguda, uma vez que a lesão vascular pulmonar parece estar mais correlacionada com a duração da falência respiratória do que com sua causa⁷⁷. Na fase inicial da ARDS, a vasoconstrição pulmonar, fenômenos tromboembólicos e o edema intersticial, todos potencialmente reversíveis, podem aumentar a pressão na artéria pulmonar^{56 77}. A severidade da HP pode estar relacionada a hipoxemia e ao nível de PEEP empregado^{56 75}. Após várias semanas, alterações estruturais mais permanentes, tais como a obliteração fibrótica da microcirculação e a hipertrofia muscular da artéria, contribuem para a HP. Enquanto a célula endotelial secreta substâncias que influenciam a contratilidade e o crescimento das células de musculatura lisa na camada média da parede vascular, estas elaboram mediadores envolvidos na patogênese da doença vascular. A IL₁ e o TNF tem significantes efeitos nas células endoteliais e no tecido conjuntivo^{2 3 7 68}.

Lesão do endotélio vascular. O edema intersticial que ocorre precocemente no desenvolvimento da ARDS (casos 1, 2, 3 e 4) é considerado o resultado de dano endotelial e do conseqüente escape de líquido através de barreira de capilar lesado. A toxicidade por oxigênio provavelmente influencia a frequência com que são observadas lesões estruturais do endotélio na fase proliferativa (caso 4 e 5)^{36 48 58}. Foi encontrado macrotrombo no paciente do caso (4), que evoluiu até 15 dias pós-ARDS. Fenômenos tromboembólicos ocorrem em cerca de 95% dos pulmões examinados post mortem^{2 77 78}.

Nas fases subaguda e crônica da ARDS ocorre importante proliferação fibrocelular na íntima das pequenas artérias e também das veias e linfáticos. Este evento pode contribuir para o aumento de pressão intracapilar, possibilitando o acúmulo de líquido intersticial, como também a redução da depuração linfática^{2 48 77 78}.

O leito vascular pulmonar é extensamente remodelado na fase proliferativa e fibrótica (caso 5). O paciente do caso 5 apresentou hiperplasia e hipertrofia da camada média das arteríolas interacinases, de acordo com o que está descrito na literatura^{48 77}. Com a progressão da ARDS, a espessura da média em relação ao diâmetro vascular aumenta. A espessura da musculatura das artérias pré-acinases é significativamente diferente nos pacientes que se encontram na fase

exsudativa e proliferativa. Vários mecanismos podem contribuir para o aumento da muscularização arterial da ARDS^{2 38 40 78}. Hipóxia é uma importante causa da hipertrofia de musculatura lisa^{2 26 77 78}. A hipertensão pulmonar, por si só, pode levar ao aumento da vascularização^{77 78}. A toxicidade por oxigênio é uma causa em potencial de muscularização na ARDS^{37 38 40 78}. Os pacientes que evoluíram para fase proliferativa fibrótica, fizeram uso de altas concentrações de oxigênio (casos 4 e 5). Trabalhos em modelos animais sugerem o envolvimento de mediadores humorais¹³. Em animais submetidos a altas concentrações de oxigênio por períodos de 1 a 4 semanas, após o retorno ao ar ambiente, a muscularização arterial e a hipertrofia de ventrículo direito persistiram, indicando dano irreversível. Parece haver também uma lesão adicional causada pelo ar ambiente no pulmão já adaptado à hiperóxia^{37 38 77}.

Na maioria dos estudos, o aumento da retenção neutrofílica pulmonar coincide com o aumento de permeabilidade, o que é confirmado em modelos animais^{8 10 12 35 43 45 49 56 63 76}. Estão também implicados na lesão da membrana endotelial e do interstício pulmonar os macrófagos alveolares, que produzem proteases, hidrolases ácidas e radicais tóxicos de oxigênio, que degradam as paredes dos vasos e dos tecidos perivasculares e que secretam produtos quimiotáticos para fagócitos mononucleares e polimorfonucleares. O macrófago alveolar também libera prostaglandina E₂ (PGE₂), tromboxane A₂ (TXA₂), além de produtos da lipoxigenase e PAF. Esses mediadores lipídicos têm atividade cardiopulmonar direta (vasoconstrição ou vasodilatação e broncoconstrição), aumentam a permeabilidade vascular para solutos moleculares maiores e são quimiotáticos para outras células inflamatórias. Os macrófagos produzem TNF, que é responsável pelo recrutamento de neutrófilos, ativação de linfócitos e proliferação fibroblástica^{7 9 52 57 68 72}.

Outro fator importante no dano endotelial é a depressão do sistema retículo-endotelial com a depleção de fibronectina circulante, associados à sepse protraída. Isto pode levar à depuração diminuída de restos celulares, incluindo neutrófilos aglutinados, os quais podem ter acesso à microcirculação pulmonar e levar à lesão endotelial, alteração da permeabilidade vascular e desenvolvimento de edema⁵⁶.

A depleção de anti-oxidantes como peroxidase, superóxido dismutase, glutathione S

transferase, pode ocorrer conseqüente à desnutrição e à administração prolongada de altas concentrações de oxigênio^{25 56 81}.

O edema intersticial e alveolar da ARDS, é conseqüente à lesão do endotélio. A fase exsudativa que foi demonstrada nos casos 1 e 2 se caracteriza por edema e congestão. A consistência do parênquima é aumentada, com aspecto hemorrágico e ao contrário do edema cardiogênico, não apresenta conteúdo líquido espumoso à compressão⁷⁷. Na fase exsudativa precoce, observamos, além do edema alveolar, hemorragia alveolar, como descrito no caso 2⁷⁷. A presença de membrana hialina é observada a partir de 24 horas, especialmente nas áreas dos ductos alveolares (caso 1). A partir de 48 horas na fase exsudativa tardia, evoluindo para a fase proliferativa celular, as membranas eosinofílicas são evidentes, como podemos observar nos casos 2, 3, 4 e 5.

Lesão do epitélio alveolar. Observa-se a deposição acentuada das membranas hialinas ao longo dos ductos alveolares, que aparecem dilatados, em contraste com os alvéolos adjacentes congestos, edemaciados e parcialmente colapsados^{71 77}. Os pacientes com ARDS apresentam diminuição das propriedades de redução da tensão superficial, secundária à presença de inibidores ou provavelmente relacionada a mudanças na qualidade do surfactante^{29 44}. A lesão pulmonar aguda e as propriedades surfactantes anormais são responsáveis pelas atelectasias observadas nos casos 1, 3 e 5. Os septos alveolares são alargados com edema, fibrina e hemácias como também descrito nos casos 1, 3 e 5. Posteriormente, se instala a fibrose septal (casos 3, 4 e 5).

A lesão do epitélio alveolar com necrose das células do tipo I, leva ao desnudamento das membranas basais que tornam-se aderidas às membranas hialinas, fibrina e restos celulares. As células tipo II também podem sofrer necrose, mas em geral são mais resistentes^{10 56}. Os mecanismos responsáveis pela destruição e/ou desaparecimento dos pneumócitos tipo II parecem estar relacionados parcialmente ao fenômeno de apoptose, cuja duração é dependente da etiologia e extensão da injúria celular⁸⁴. A fase proliferativa de dano difuso é o estágio de organização do exsudato intersticial e alveolar da fase aguda. As células tipo II começam a proliferar tão precoce quanto três dias após a ARDS sugerindo o início da fase de reparo celular (caso 5 com 7 dias de evolução e

caso 4 com 15 dias de evolução)^{4 12 33}. Os pacientes dos casos 2 e 3, apresentam alterações mais agudas com intensa e densa membrana hialina, razão pela qual não observamos as células do tipo II.

A partir do 7^o dia, em geral, surgem as alterações de fibrose. A proliferação celular diminui e o exsudato alveolar se organiza em fibrose alveolar. Na parede alveolar os fibroblastos proliferam e subseqüentemente migram através da membrana basal alveolar⁴². O paciente do caso 5, com 7 dias de evolução, já apresentava fibrose intersticial acentuada, evoluindo para fibrose alveolar no 12^o dia. O edema intersticial crônico é um importante estímulo para a fibrose da parede alveolar⁷⁷. Outro mecanismo seria a fibroplasia do espaço e da parede alveolar, que é comum a muitas formas de fibrose intersticial pulmonar. Após a lesão da unidade alvéolo-capilar, as paredes alveolares colapsam, parcial ou completamente e tornam-se colabadas pela deposição de fibrina organizada e epitélio hiperplásico^{14 18 42 77}.

Fase de reparação - reação fibroproliferativa. É interessante comparar a evolução do paciente do caso 4 com a do paciente do caso 5. No paciente do caso 5, cujo evento causal foi sepse por *Salmonella spp*, observamos a evolução patológica desde a fase proliferativa inicial até a fase proliferativa fibrótica, com intensa fibrose intersticial e alveolar. O paciente do caso 4, que cursou com tuberculose miliar e ARDS, associação já bem estudada, mostrou uma diferença interessante com relação ao paciente do caso 5^{15 31 34 53 74}. Apesar de 15 dias de evolução de ARDS contra 12 do paciente anterior, ele não evoluiu para fibrose difusa, apresentando fibrose alveolar discreta. O paciente do caso 5, no 5^o dia de evolução, já apresentava fibrose septal. Temos observado em alguns pacientes a apresentação de fibrose septal já com 48 horas de insulto. Lamy e colaboradores descreveram alterações proliferativas fibróticas até 5 dias após o insulto e tentaram correlacionar o achado de fibrose com a etiologia infecciosa pulmonar ou sistêmica⁴². No nosso estudo, não foi possível associar o achado de fibrose a qualquer evento específico, o que sugere um papel para outros fatores (agente agressor, intensidade da resposta inflamatória, estado nutricional, interação de mediadores, fatores constitucionais e genéticos) na diversificação do quadro clínico.

Há trabalhos que sugerem uma possível influência das collagenases específicas do tipo I

e II sobre o tipo e a velocidade da remodelação tecidual na ARDS^{55 11}.

Em relação à fibrose, o TNF tem um papel ímpar; não só pela sua própria ação, como também pela indução de outros polipeptídeos e proteínas regulatórias como o Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (Platelet Derived Growth Factor ou PDGF) e o Fator de Transformação Beta (Transforming Growth Factor beta ou TGF beta) que podem ser importantes mediadores da fibrose pulmonar^{7 9 19 20 21 68 73}.

A resposta fibroproliferativa exacerbada resulta em hipoxemia progressiva e cursa com conseqüente redução na complacência pulmonar e HP severa³². Quando a fase de reparo é apropriada, ocorre uma migração coordenada e replicação das células epiteliais, mesenquimais e endoteliais com restabelecimento da superfície de troca gasosa³².

O desenvolvimento do tecido de granulação depende da resposta celular do mesênquima e da angiogênese⁴⁷. A migração e a replicação das células do mesênquima são mediados pelo PDGF e pela fibronectina³². Outros peptídeos que agem em diferentes fases da replicação celular mesenquimal são: Fator de Transformação Alfa (Transforming Growth Factor alfa ou TGF alfa), Fator de Crescimento Epidérmico (Epidermal Growth Factor ou EGF) e Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (Insulin-like Growth Factor ou IGF)⁴⁷. Por outro lado, as prostaglandinas da série E (PGE) e a IL₆, inibem a replicação celular mesenquimal²⁰. O TGF beta, liberado pelas plaquetas e macrófagos alveolares promove a deposição do tecido conjuntivo pelas células mesenquimais e inibe sua degradação^{47 73}.

A angiogênese envolve migração da célula endotelial e replicação, e é estimulada indiretamente por TNF e o TGF beta, através do recrutamento de plaquetas e macrófagos, que liberam fatores angiogênicos, incluindo o Fator de Crescimento para Células Endoteliais Derivado de Plaquetas (Platelet-derived Endothelial Cell Growth Factor, ou PD-ECGF), o Fator de Crescimento de Fibroblastos Básico (Basic Fibroblast Growth Factor, ou b FGF) e o TGF alfa⁴⁷.

Aspecto radiológico. Inicialmente o pulmão de choque pode não traduzir alteração significativa, podendo até mesmo apresentar padrão normal¹. Entretanto, evidências histológicas mostram que já nesta fase podemos observar alterações

sugestivas da fase exsudativa (caso 1, 2 - Tabela 1).

Sabemos que a lesão pulmonar é difusa, conseqüente ao edema por alteração de permeabilidade. A tradução radiológica da presença de exsudato protéico, hemorragia e membranas hialinas nos alvéolos, é um padrão de consolidação de espaço aéreo com broncograma aéreo. O envolvimento geralmente, é bilateral, mas pode ser assimétrico e está relacionado ao tipo, severidade e duração da lesão^{1 50}. A tomografia computadorizada tem sido útil nesta abordagem, mostrando que a distribuição das consolidações é variável e não uniforme, mesmo quando o padrão radiológico é difuso^{39 64}. As maiores consolidações tendem a comprometer as regiões dependentes (bases), enquanto as regiões não dependentes são normalmente aeradas^{1 5 50}.

A assimetria da distribuição das consolidações pulmonares justifica o efeito deletério que o PEEP pode exercer em algumas situações⁶⁵. Quando a assimetria é marcada, o PEEP pode afetar regiões preservadas e resultar em hiperinsuflação dessas regiões com desvio do fluxo sanguíneo para áreas mal ventiladas^{1 69}. A expressão radiológica pode ser um aumento do volume pulmonar e diminuição do grau de opacificação gerando, por vezes, uma falsa impressão de melhora¹. Talvez isso tenha ocorrido no paciente do caso 5, no 2º dia de evolução, e no paciente do caso 3, no 3º dia de evolução, quando a evolução radiológica sugeriu melhora da transparência pulmonar, o que não correspondeu à evolução clínica com piora progressiva.

Os achados radiológicos da fase crônica proliferativa, comum aos pacientes do caso 3, 4 e 5, podem mostrar a diminuição das áreas de consolidação, que se tornam menos confluentes e adquirem um padrão intersticial ou de vidro moído¹. Frequentemente, áreas mais transparentes surgem nas regiões que inicialmente tinham consolidação. Essas áreas podem traduzir regiões de infarto que em conseqüência da ventilação mecânica e da maior complacência pulmonar podem adquirir aspecto cístico. O exame histológico dos nossos pacientes não evidenciou áreas de infarto.

Os achados radiológicos da fase fibrótica foram bem ilustrados com o paciente do caso 5, que cursou com padrão de "honeycomb" em fase final, o que na necropsia se traduziu por intensa

fibrose intersticial e intra-alveolar. O paciente do caso 4, apesar de ter evoluído durante 15 dias, apresentou fibrose intra-alveolar discreta, o que correlacionou com a radiografia que também não mostrou padrão de fibrose.

A presença de enfisema intersticial descrita nos pacientes dos casos 3 e 5, reflete a ruptura das paredes alveolares e dissecação do ar ao longo da bainha peribroncovascular e dos septos alveolares. Geralmente, ele precede o evento do barotrauma (pneumomediastino, pneumotórax, enfisema subcutâneo) que foi descrito para os pacientes dos casos 5, 4 e 2. A presença de pneumotórax afeta a sobrevida e parece estar relacionado às alterações progressivas da estrutura pulmonar²⁷. Geralmente, o enfisema surge entre o 6º e o 7º dia de evolução e muitas vezes não correlaciona com o nível de pressão inspiratória ou PEEP, apesar da assistência ventilatória ser um fator na sua manutenção¹⁸. Nos casos descritos, por exemplo, ambos os pacientes dos casos 3 e 5 fizeram uso de parâmetros elevados, diferenciando-se apenas no tempo de evolução para o óbito e de assistência ventilatória. Entretanto, o enfisema surgiu mais precocemente no paciente do caso 3, que no 3º dia de evolução já apresentava imagem, quando no caso 5 o enfisema surgiu no 8º dia de evolução.

Seqüelas. Estudos da evolução da ARDS na população pediátrica têm demonstrado que os pacientes podem manter função anormal por período variado de 1 a 4 anos, cursando com alterações restritivas ou obstrutivas²². Na criança, espera-se que a capacidade de crescimento pulmonar favoreça uma boa evolução com o tempo.

Os achados radiológicos anormais descritos como densidades lineares perihilares e em

bases, podem traduzir infiltrado intersticial, estando presentes em períodos variáveis de 6 a 10 e 20 meses pós-ARDS¹⁸.

O paciente do caso 6, que melhor ilustra a fase de reparo, cursou com hipoxemia prolongada e foi submetido à biopsia pulmonar no 20º dia pós-ARDS. Este paciente tinha retardo psicomotor por hipotireoidismo congênito não tratado. Sabemos que o hipotireoidismo pode exercer 4 efeitos diferentes no sistema respiratório³: 1 - diminuição do estímulo respiratório; 2 - obstrução alta, em função de macroglossia; 3 - efusão pleural e 4 - miopatia com alteração da função pulmonar. Estas alterações podem determinar diminuição da saturação e um pequeno aumento no gradiente alveolar arterial por alteração na ventilação/perfusão. Costumam ser brandas, mas podem ter influenciado a evolução clínica do paciente em estudo. O paciente cursou com estenose subglótica por entubação, tendo sido submetido à traqueostomia. Com 20 dias de evolução pós-ARDS, o controle radiológico revelava infiltrado intersticial difuso, principalmente em bases e o paciente mantinha hipoxemia. A biopsia mostrou um padrão de pneumonite intersticial em regressão, com aparecimento de pneumócitos tipo II, semelhante ao descrito por Lakshminarayan, em um paciente cuja biopsia foi realizada 4 semanas após o insulto⁴¹. A presença de pneumócitos tipo II pode sugerir reparação tissular e apontar para um prognóstico favorável a longo prazo⁴². Posteriormente, este paciente apresentou melhora gradativa, com suspensão do oxigênio suplementar (com cerca de 45 dias de evolução). Foi também iniciado tratamento para o hipotireoidismo. A radiografia realizada 1 ano após, ainda mostrou infiltrado intersticial persistente.

AGRADECIMENTOS

Dra. Nádia G.S. Basso por suas sugestões e opiniões críticas; Dra. Katia Silveira da Silva, por sua valiosa análise epidemiológica e Joelma

Cristina da Silva por sua cuidadosa preparação do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aberle DR, Brown K. Radiologic considerations in the adult respiratory distress syndrome. *Clinics in Chest Medicine* 11:737-750, 1990.
2. Abraham EM. Molecular and biochemical mechanisms of sepsis. In: Fein AM, Abraham AM, Gordon R, Bone RC (eds) *Sepsis and Multiorgan Failure*. Williams & Williams, USA, p.45-116, 1977.
3. Andrews RP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson Jr. WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injury. *Chest* 80:254-258, 1981.
4. Bardales RH, Xie SS, Schaefer RF, Hsu SM. Apoptosis is a major pathway responsible for the resolution of type II pneumocytes in acute lung injury. *American Journal of Pathology* 149:845-52, 1996.

5. Barth PJ, Holtermann W, Muller B. The spatial distribution of pulmonary lesions in severe ARDS. An autopsy study of 35 cases. *Pathology Research and Practice* 194:465-471, 1998.
6. Baughman RP, Gunther KL, Rashkin MC, Keeton DA, Pattishall EN. Changes in the inflammatory response of the lung during acute respiratory distress syndrome: prognostic indicators. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine* 154:76-81, 1996.
7. Bazzoni F, Beutler B. The Tumor necrosis factor ligand and receptor families. *The New England Journal of Medicine* 334:1717-1725, 1996.
8. Bernard GR, Brigham KL. Increased lung vascular permeability: Mediators and therapies. *In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvick A, Holbrook PR (eds) Textbook of critical care. 2nd edition, WB Saunders, Philadelphia, p.1049-1055, 1989.*
9. Brouckaert P, Fiers P. Tumor Necrosis Factor and the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 216:167-187, 1996
10. Chollet-Martin S, Jourdain B, Gibert C, Elbim C, Chastre J, Gougerot-Pocidalo, MA. Interactions between neutrophils and cytokines in blood and alveolar during ARDS. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine* 154:594-601, 1997.
11. Christner P, Fein A, Goldberg S, Liddmann M, Abrahms W, Weinbaum G. Collagenase in the lower respiratory tract of patients with adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 131:690-695, 1985.
12. Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR. *Critical care. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1057-1068, 1988.*
13. Coflesky JT, Adler KB, Evans JN. Alterations in pulmonary vascular responsiveness following hyperoxic injury to the lung. *Chest* 93(supl):147s-148s, 1988.
14. Dermatte JE, Barnard ML, Sznajder JI. Acute respiratory failure in sepsis. *In: Fein AM, Abraham EM, Gordon R, Bone RC (eds) Sepsis and Multiorgan Failure. Willians & Willians, USA, p. 155-167, 1997.*
15. Doe PA, Teja K, Korzeniowski O, Suratt PM. Miliary tuberculosis resultant in adult respiratory distress syndrome: A survival base. *American Journal of Radiology* 134:569-572, 1980.
16. Donnelly S, Haslet C, Reid P, Grant I, Wallace W, Metz C, Bruce L, Bucala R. Regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nature Medicine* 3:320-323, 1997.
17. Dorinsky PM, Gadek JM. Multiple organ failure. *Clinical Chest Medicine* 1:587-591, 1990.
18. Effmann EL, Merten DF, Kirks DR, Pratt PC, Spock A. Adult respiratory distress syndrome in children. *Radiology* 157:69-74, 1985.
19. Elias JA, Freundlich B, Kern JA. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 97:1439-1445, 1990.
20. Elias JA, Gustilo K, Freundlich B. Human alveolar macrophages and blood monocyte inhibition of fibroblast proliferation. Role of synergy between Interleukin 1 and Tumor Necrosis Factor. *American Review of Respiratory Disease* 138:1595-1603, 1988.
21. Evans TW. Editorial: ARDS: Time for reappraisal. *British Journal of Hospital Medicine* 42:15, 1989.
22. Fanconi S, Kraemer R, Weber J, Tschaeppler H, Pfenninger J. Long term sequelae in children surviving adult respiratory distress syndrome. *Journal of Pediatrics* 106:218-222, 1985.
23. Fein AM, Goldberg SK, Walkenstein MD, Dershaw B, Braitman L, Lippmann ML. Pulmonary artery catheterization necessary for the diagnosis of pulmonary edema? *In concise clinical studies. American Review of Respiratory Disease* 129:1006-1009, 1984.
24. Forattini OP. *Epidemiologia geral. Livraria Editora Artes Médicas Ltda, Rio de Janeiro, p.64-116, 1980.*
25. Frank L, Yam, Roberts RJ. The role of endotoxin in protection of adult rats from oxygen-induced lung toxicity. *Journal of Clinical Investigation* 61:269-275, 1978.
26. Fraser RG, Paré PJA. *Hipertensão e edema pulmonar - Diagnóstico das doenças do tórax. Editora Manole, vol II, p.1345-1362, 1981.*
27. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, Tagliabue M. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *Journal of the American Medical Association* 271:1772-1779, 1994.
28. Grau GE, Mili N, Lou JN, Morel DR, Ricou B, Lucas R, Suter PM. Phenotypic and functional analysis of pulmonary microvascular endothelial cells from patients with acute respiratory distress syndrome. *Laboratory Investigation* 74:761-770, 1996.
29. Hallman M, Spragg R, Harrel JH, Moser KM, Gluck L. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. *Journal of Clinical Investigation* 70:673-683, 1982.
30. Headley AS, Tolley E, Meduri GU. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest* 111:1306-1321, 1997.
31. Heap MJ, Bion JF, Aunter KR. Miliary tuberculosis and the adult respiratory distress syndrome. *Respiratory Medicine* 83:153-156, 1989.
32. Hertz MI, Colbert RL, Bitterman PB. Acute lung injury: The repair phase. *In: Shoemaker WC, Thompson WL (eds) Critical care: state of the art. Fullerton Society of Critical Care Medicine* 15:351-375, 1987.
33. Hotez PJ, Doveikis SA. Adult respiratory distress syndrome associated with parainfluenza virus type 1 in children. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 9:750-752, 1989.

34. Huseby JS, Hudson LD. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Annals of Internal Medicine* 85:609-611, 1976.
35. Jacob HS. Damaging role of activated complement in myocardial infarction and shock lung: Therapeutic implications. *In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvick A, Holbrook PR (eds) Textbook of critical care.* WB. Saunders, Philadelphia, p.1034-1039, 1989.
36. Johanson WG, Higuchi JH, Chaudhuri TR, Woods DE. Bacterial adherence to epithelial cells in bacillary colonization of the respiratory tract. *American Review of Respiratory Disease* 121:55-63, 1980.
37. Jones R, Zapol WM, Reid L. Oxygen toxicity and restructuring of pulmonary arteries. A morphometric study. *American Journal of Pathology* 121:212-223, 1985.
38. Jones R, Zapol WM, Reid L. Pulmonary artery remodeling and pulmonary hypertension after exposure to hyperoxia for 7 days. *American Journal of Pathology* 117:273-285, 1984.
39. Kobayashi H, Itoh T, Sasaki Y, Konishi J. Diagnostic imaging of idiopathic adult respiratory distress syndrome (ARDS)/diffuse alveolar damage (DAD) histopathological correlation with radiological imaging. *Clinical Imaging* 20:1-7, 1996.
40. Koizumi M, Frank L, Massaro D. Oxygen toxicity in rats. *American Review of Respiratory Disease* 131:907-911, 1985.
41. Lakshminarayan S, Standford RE, Petty TL. Prognosis after recovery from adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 113:7-16, 1976.
42. Lamy M, Fallat R, Koeniger E, Dietrich HP, Ratliff JL, Eberhart RC, Tucker HJ, Hill J D. Pathologic features and mechanisms of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 114:267-284, 1976.
43. Laurent T, Markert M, Von Fliedner V, Feihl F, Schaller MD, Tagan MC, Chiolerio R, Perret C. CD11b/CD18 expression, adherence, and chemotaxis of granulocyte in adult respiratory distress syndrome. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine* 149:1534-1538, 1994
44. LeVine AM, Lotze A, Stanley S, Stroud C, O'Donnell R, Whitsett J, Pollack MM. Surfactant content in children with inflammatory lung disease. *Critical Care Medicine* 24:1062-1067, 1996.
45. Lo CJ, Fu M, Cryer HG. Interleukin 10 inhibits alveolar macrophage production of inflammatory mediators involved in adult respiratory distress syndrome. *Journal of Surgical Research* 79:179-184, 1998.
46. Lyrene RK, Troug WE. Adult respiratory distress syndrome in a pediatric intensive care unit: predisposing conditions, clinical course, and outcome. *Pediatrics* 67:191-195, 1981.
47. Marinelli WA, Henke CA, Harmon KR, Hertz MI, Bitterman PB. Mechanisms of alveolar fibrosis after acute lung injury. *Clinical Chest Medicine* 11:657-672, 1990.
48. Matthay MA. The adult respiratory distress syndrome definition and prognosis. *Clinical Chest Medicine* 11:515-580, 1990.
49. Matute-Bello G, Liles W, Radella F, Steinberg K, Ruzinski J, Jonas M, Chi E, Hudson L, Martin T. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 156:1969-1977, 1997.
50. Maunder RJ, Schuman WP, Mchugh JW, Marglin SI, Butler J. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. *Journal of the American Medical Association* 255:2463-2465, 1986.
51. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 107:1062-1073, 1995.
52. Michie HR, Manogue KR, Spriggs R, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *New England Journal of Medicine* 318:1481-1486, 1988.
53. Murray HW, Tuazon CV, Kirmani N, Sheagren JN. The adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. *Chest* 73:37-43, 1978.
54. Murray JF, Mathay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 138:720-723, 1988.
55. Nakos G, Kitsioulis E, Tsangaris I, Lekka M. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics of early intermediate and late phases of ARDS. Alterations in leukocytes, proteins, PAF and surfactant components. *Intensive Care Medicine* 24:296-303, 1998
56. Nelson LD. Monitoring lung injury. *In: Shoemaker WC, Thompson WL (eds). Critical Care: State of the art.* Fullerton Society of Critical Care Medicine 8:245-272, 1987.
57. Nelson S, Bagby GJ, Bainton B, Wilson LA, Thompson JJ, Summer WR. Compartmentalization of intra alveolar and systemic lipopolysaccharide - induced tumor necrosis factor and the pulmonary inflammatory response. *Journal of Infectious Diseases* 159:189-194, 1989.
58. Neuman JH. Lung vascular injury. *Chest* 93(supl):139s-146s, 1968.
59. Nicod L, Leuenberger PH, Seydoux C, Rey F, Van Melle G, Perret CL. Evidence for pancreas injury in adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 131:696-699, 1985.

60. Niederman MS, Fein AM. Sepsis syndrome, the adult respiratory syndrome and nosocomial pneumonia. *Clinical Chest Medicine* 11:633-656, 1990.
61. Niederman MS, Merrill WW, Ferrant RD, Pagano KM, Palmer LB, Reynolds HY. Nutritional status and bacterial binding in the lower tract in patients with chronic tracheostomy. *Annals of Internal Medicine* 100:795-800, 1984.
62. Ofner F, Philippe J, Vogelaers D, Colardyn F, Baele G, Baudrihaye M, Vermeulen A, Leroux-Roels G. Serum tumor necrosis factor levels in patients with infectious disease and septic shock. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 116:100-105, 1990.
63. Parsey M, Tuder R, Abraham E. Neutrophils are major contributors to intraparenchymal lung IL-1 beta expression after hemorrhage and endotoxemia. *The Journal of Immunology* 160:1007-1013, 1998.
64. Pelosi P, Crotti S, Brazzi L, Gattinoni L. Computed tomography in adult respiratory distress syndrome: what has it taught us? *European Respiratory Journal* 9:1055-62, 1996.
65. Petty TL. Pulmonary perspectives - The use, abuse and mystique of positive end-expiratory pressure. *American Review of Respiratory Disease* 138:475-478, 1988.
66. Petty TL. ARDS. Refinement of concept and redefinition. *American Review of Respiratory Disease* 138:724, 1988.
67. Pfenninger J, Gerber A, Tschappeler H, Zimmermann A. Adult respiratory distress syndrome in children. *Journal of Pediatrics* 101:352-357, 1987.
68. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiological Reviews* 70:427-451, 1990.
69. Ralph DD, Robertson T, Weaver LJ, Hlastala MP, Carrico J, Hudson LD. Distribution of ventilation and perfusion during positive and respiratory pressure in the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 131:54-60, 1985.
70. Rogers MC. Textbook of pediatric intensive care. Williams & Wilkins, Baltimore, vol. II: 237-271, 1987.
71. Shoemaker WC. Pathophysiology and fluid management of post operative and post-traumatic ARDS. *In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvick A, Holbrook PR (eds) Textbook of critical care. 2nd edition, WB Saunders, Philadelphia, p. 615-636, 1989.*
72. Shanley T, Warner R, Ward P. The role of cytokines and adhesion molecules in the development of inflammatory injury. *Molecular Medicine Today* 1:40-45, 1995.
73. Shaw RJ, Benedict SH, Clark RAF, King JTE. Pathogenesis of pulmonary fibrosis in interstitial lung disease. *American Review of Respiratory Disease* 143:166-173, 1991.
74. Sos Y, Yu D. The adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. *Tubercle* 62:49-53, 1981.
75. Stenmark KR, Orton EC, Reeves JT, Voelkel NF, Crouch EC, Parks WC, Mecham RP. Vascular remodeling in neonatal pulmonary hypertension. *Chest* 93(supl):127s-132s, 1988.
76. Strieter RM, Kunkel SL. Acute lung injury: the role of cytokines in the elicitation of neutrophils. *Journal of Investigation Medicine* 42:640-651, 1994.
77. Tomashefski JF. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clinical Chest Medicine* 11:593-619, 1990.
78. Tomashefski JF, Davies P, Boggis C, Geene R, Zapol WM, Reid LM. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *American Journal of Pathology* 112:112-126, 1983.
79. Tracey K, Cerami A. Tumor Necrosis Factor: an updated review of its biology. *Critical Care Medicine* 21(sup):S415-S422, 1993
80. Wilkinson JD, Pollack MM, Nancy LG, Kanter RK, Katz RW, Steinhalt CM. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in picu. *Journal of Pediatrics* 111:324-328, 1987.
81. Zimmerman JJ, Shelhamer JH, Parrillo JE. Quantitative analysis of polymorphonuclear leukocyte superoxide anion generation in critically ill children. *Critical Care Medicine* 12:143-150, 1985.