

Artigo original

Avaliação da Mecânica Respiratória na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Evaluation of Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome.

Felipe Saddy^{1,2,3}.

RESUMO

A mecânica do sistema respiratório é um alicerce fundamental para o entendimento da ventilação mecânica, seus efeitos e aplicações clínicas. A presente revisão discute as bases para a mensuração e análise da mecânica respiratória na síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), assim como suas implicações no diagnóstico e estratégias ventilatórias. Ademais, ressalta as evidências mais significativas da literatura acerca da importância do estudo da mecânica respiratória para a proteção pulmonar e melhora do prognóstico de pacientes com SDRA.

Descritores: complacência pulmonar; resistência das vias respiratórias; mecânica respiratória.

ABSTRACT

The analysis of respiratory system mechanics is essential for the understanding of mechanical ventilation, its effect and clinical applications. The present revision presents the basis for the measurement and analysis of respiratory mechanics in acute respiratory distress syndrome (ARDS), as well as its implications in the diagnosis and ventilator strategies. Additionally, this revision focused on the most important evidence of the literature concerning the importance of respiratory mechanics analysis for lung protection and ARDS patients' prognosis.

Keywords: lung compliance; airway resistance; respiratory mechanics.

INTRODUÇÃO

A mecânica é a parte da física que analisa o movimento, as variações de energia e as forças que atuam sobre um corpo, objeto ou sistema. Dessa forma, pode-se imaginar a importância de sua mensuração e monitorização quando inserida no contexto do sistema respiratório, principalmente quando ocorre a falência ou o desequilíbrio desse sistema, e existe a necessidade de suporte ventilatório, responsável pela manutenção da vida pela sustentação da troca gasosa e por uma adequada oferta tecidual de oxigênio.

Entretanto, essa mesma terapia de suporte pode se tornar um poderoso e impiedoso algoz, determinando de forma negativa o prognóstico de pacientes

em estado grave com lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) caso haja demasiada insuflação ao término da inspiração ou excessivo colapso alveolar ao término da expiração. Isso pode determinar a piora da lesão pulmonar (ou seja, causando lesão pulmonar induzida ou associada à ventilação mecânica), assim como a descompartmentalização da resposta inflamatória pulmonar, que alcança a circulação e pode resultar em disfunção orgânica extrapulmonar e morte (1,2).

A monitorização e a análise da mecânica do sistema respiratório podem auxiliar no diagnóstico de doenças pulmonares e no entendimento da dinâmica ventilatória durante a ventilação mecânica, o que

1. Unidade Ventilatória, Hospital Copa D'Or, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

3. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, IBCCF, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Não há conflitos de interesse.

Endereço para correspondência: Felipe Saddy. Avenida Malibu, 143, apto. 305, bl. 01, Barra da Tijuca. CEP: 22793-295, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel: +55 21 9333-6514. E-mail: fsaddy@gmail.com.

permite ajustar de forma adequada ou “protetora” os parâmetros ventilatórios para cada paciente que se encontra dependente de suporte ventilatório e, principalmente, para aqueles com LPA/SDRA.

EQUAÇÃO DO MOVIMENTO

A pressão aplicada ao sistema respiratório de um paciente sob ventilação mecânica é a soma da pressão gerada pelo respirador — medida na abertura da via aérea (ou seja, a boca) — e a pressão gerada pela musculatura respiratória, que pode ser descrita pela equação do movimento:

$$P_{SR} = P_{AO} + P_{mus} = V' \times R + \frac{V}{C} + k \quad [1]$$

onde P_{SR} é a pressão do sistema respiratório, P_{AO} é a pressão na abertura da via aérea, P_{mus} é a pressão gerada pela musculatura respiratória, V é o volume, V' é o fluxo, R é a resistência das vias aéreas, C é a complacência do sistema respiratório, e k é a constante que representa a *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva, ou quando associada a auto-PEEP, PEEP total).

Quando a atividade respiratória do paciente é inteiramente passiva, ou seja, a ventilação é controlada, a pressão desenvolvida pela musculatura respiratória é insignificante, e a pressão necessária para mover o ar para o interior e para o exterior do sistema respiratório pode ser descrita pela equação do movimento simplificada:

$$P_{SR} = P_{AO} = V' \times R + \frac{V}{C} + k \quad [2]$$

A equação do movimento pode ser desmembrada em dois componentes conforme a característica das forças a serem superadas: o componente resistivo e o componente elástico.

$V' \times R$ corresponde à pressão dissipada através da via aérea e do tubo endotraqueal para superar forças de fricção geradas pelo fluxo de gás, o qual, associado ao V' , determina a resistência do sistema respiratório.

V/C corresponde à pressão que deve ser aplicada no sistema para superar as forças elásticas; V/C depende tanto do volume insuflado em excesso ao volume residual, quanto da complacência do sistema respiratório.

COMPONENTE RESISTIVO

Fluxo é o movimento do ar, que depende de um gradiente de pressão e é inversamente relacionado com a resistência ao fluxo. Essa relação pode ser descrita pela equação 3:

$$V' = \frac{\Delta P}{R} \quad [3]$$

onde ΔP é o gradiente de pressão.

Portanto, a mensuração da resistência pode ser realizada conforme a equação 4:

$$R = \frac{\Delta P}{V'} \quad [4]$$

O ΔP que gera o fluxo pode ser determinado ao final da inspiração, subtraindo-se a pressão de pico (ou dinâmica) da pressão de platô (ou estática) da via aérea, sendo essa última mensurada aplicando-se uma pausa ao final da fase inspiratória, o que resultará em fluxo zero no sistema respiratório. Em indivíduos normais, a resistência inspiratória raramente excede 15 cmH₂O/ml/s (3).

A resistência total do sistema respiratório pode ser dividida em seus dois componentes: “ohmico”, que representa a resistência da via aérea, e adicional, que representa o fenômeno viscoelástico ou diferentes constantes de tempo (*pendelluft*) (4), e ambas estão elevadas na SDRA, possivelmente por consequência dos seguintes fatores: via aérea preenchida ou “inundada”, hiperreatividade da via aérea, reflexos vagais e redução do volume pulmonar.

Gattinoni et al. relacionaram a resistência da via aérea com o volume pulmonar absoluto e assim obtiveram a “resistência específica da via aérea”, que não foi diferente do normal. Isso indica que o aumento da resistência na SDRA provavelmente não está relacionado ao estreitamento anatômico, mas sim ao volume pulmonar reduzido e, possivelmente, à redução da área pulmonar ventilada — referente ao pulmão de bebê (*baby lung*) (5-7).

Alguns estudos investigaram os efeitos de PEEP na resistência respiratória, e, em dois deles (8,9), observou-se uma elevação significativa e inesperada da mesma. Entretanto, geralmente a PEEP se relaciona com a redução da resistência das vias aéreas por induzir broncodilatação, tanto diretamente, quanto como resultado do aumento do volume pulmonar. Níveis de PEEP > 10 cmH₂O reduzem a resistência da via aérea de acordo com o volume pulmonar (8,10), mas também podem aumentar de forma significativa a resistência adicional (8,11), o que sugere que alterações nas propriedades viscoelásticas do tecido pulmonar ou a heterogeneidade de abertura e/ou colapso alveolar possam ocorrer quando um nível elevado de PEEP é aplicado na SDRA. Deve-se considerar também que a etiologia da SDRA pode influenciar no comportamento da resistência conforme a PEEP aplicada (12).

COMPONENTE ELÁSTICO

Os pulmões e a parede torácica podem ser considerados estruturas elásticas e apresentam uma característica, que é a elastância.

Elastância é definida como a variação de pressão (cmH₂O, mmHg ou kPa) por unidade de variação de volume (L ou ml) e é comumente usada para descrever as

propriedades elásticas do sistema respiratório, sendo expressa em $\text{cmH}_2\text{O}/\text{L}$, conforme a equação 5:

$$E_{,sr} = \frac{\Delta P_{el, sr}}{\Delta V} \quad [5]$$

onde $E_{,sr}$ representa as propriedades elásticas do sistema respiratório, e $\Delta P_{el, sr}$ e ΔV são variações na pressão e no volume elástico transrespiratório, respectivamente. Assume-se que, no humano adulto ereto, a elastância estática respiratória encontra-se em $10 \text{ cmH}_2\text{O}/\text{L}$. $E_{,sr}$ é a soma da elastância estática pulmonar e da elastância da parede torácica, e cada uma encontra-se aproximadamente em $5 \text{ cmH}_2\text{O}/\text{L}$, conforme as equações 6-8:

$$Est_{,L} = \frac{\Delta PL}{\Delta V} \quad [6]$$

$$Est_{,w} = Est_{,sr} - Est_{,L} \quad [7]$$

$$Est_{,sr} = Est_{,L} + Est_{,w} \quad [8]$$

onde $Est_{,L}$ é a elastância estática pulmonar, PL é a pressão transpulmonar, isto é, a diferença de pressão entre a abertura da via aérea e a pressão no espaço pleural — uma estimativa da pressão pleural sendo provida pela pressão esofágica (P_{es}) — $Est_{,w}$ é a elastância da parede torácica, $Est_{,sr}$ é a elastância estática respiratória, e $Est_{,L}$ é a elastância estática pulmonar.

Elastância é um termo popular entre os fisiologistas, e complacência, que é o inverso da elastância ($C = 1/E$), é mais popular entre os clínicos e intensivistas. Dessa forma, seguem as equações 9 e 10:

$$C_{st, sr} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{el, sr}} \quad [9]$$

$$\frac{1}{C_{st, sr}} = \frac{1}{C_{st, L}} + \frac{1}{C_{st, w}} \quad [10]$$

onde $C_{st, sr}$ é a complacência estática do sistema respiratório (valor de $0,100 \text{ L}/\text{cmH}_2\text{O}$), $C_{st, L}$ é a complacência pulmonar (valor aproximado de $0,200 \text{ L}/\text{cmH}_2\text{O}$), e $C_{st, w}$ é a complacência da parede torácica (valor aproximado de $0,200 \text{ L}/\text{cmH}_2\text{O}$).

A definição das propriedades elásticas do sistema respiratório, do pulmão e da parede torácica com um único número faz sentido quando a relação volume \times pressão é linear durante a variação do volume. Entretanto, as propriedades elásticas completas do sistema respiratório, do pulmão e da parede torácica não podem ser descritas por um único valor. A relação volume \times pressão do sistema respiratório é linear apenas na porção central e torna-se achatada (complacência reduzida) quando ainda acomoda volumes pequenos (por exemplo, predomínio de áreas colapsadas em

paciente com SDRA), ou quando alcança volumes pulmonares elevados (próximo da capacidade pulmonar total), como um resultado da não linearidade da curva volume \times pressão pulmonar em volumes elevados (13). Na SDRA, a curva volume \times pressão do sistema respiratório apresenta formato sigmoide pela heterogeneidade da distribuição da lesão pulmonar (14).

Ressalta-se a importância do reconhecimento dos pontos de inflexão (P_{flex}) da curva, ou seja, aqueles nos quais a curva muda de direção, e esses são o P_{flex} inferior e superior. Entre esses pontos, na porção central, observa-se um padrão linear (descrito acima) onde, para um determinado volume, há menor variação de pressão (área de maior complacência). Por outro lado, antes do P_{flex} inferior e após o P_{flex} superior, há maior variação de pressão para um determinado volume (área de menor complacência; Figura 1). A partir do P_{flex} inferior, ocorre o início da abertura de áreas alveolares previamente colapsadas, e, após o P_{flex} superior, ocorre a hiperinsuflação alveolar, ou seja, são dois pontos relacionados a stress e strain pulmonares.

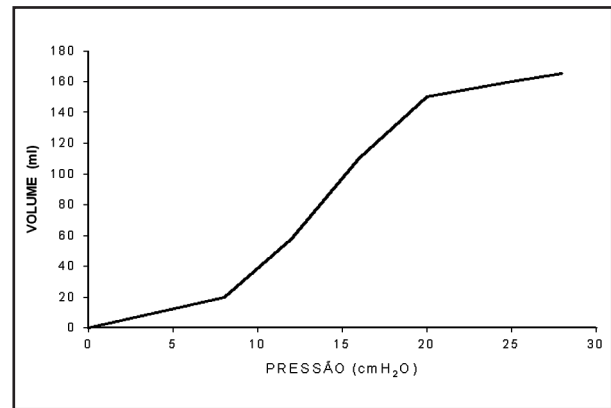


Figura 1 - Curva volume \times pressão estática na fase inspiratória do sistema respiratório em pulmão com SDRA.

PRESSÃO PLEURAL

A pressão no espaço pleural, conforme discutido anteriormente, tem fundamental importância na mensuração da pressão de distensão do sistema respiratório e, sob condições estáticas, pode ser utilizada da seguinte forma:

$$PL = P_{alv} - P_{pl} \quad [11]$$

onde P_{alv} representa a pressão alveolar, que é igual a pressão da via aérea (P_{AO}) ou pressão de platô mensurada de forma estática, ou seja, com fluxo de ar zero através de pausa inspiratória de 3-4 s no respirador (ao final da inspiração), e P_{pl} é a pressão pleural.

$$P_w = P_{pl} - P_{bs} \quad [12]$$

onde P_w representa a pressão transtorácica ou da parede torácica, e P_{bs} é a pressão da superfície corpórea (pressão barométrica).

$$P_{sr} = P_{pl} + P_w \quad [13]$$

ou

$$P_{sr} = P_{alv} - P_{pl} + P_{pl} - P_{bs} = P_{alv} - P_{bs} \quad [14]$$

onde P_{sr} é a pressão do sistema respiratório.

Portanto, a mensuração da pressão pleural torna-se necessária para a mensuração da pressão transpulmonar, que está diretamente relacionada com o nível de stress pulmonar, além de dividir a mecânica do sistema respiratório em um componente pulmonar e um da parede torácica.

Na prática clínica, não se executa a mensuração direta da pressão pleural pelos riscos envolvidos, e, por isso, dá-se preferência à mensuração da ΔP_{es} , já que essa reflete as mudanças na pressão pleural. Para tanto, instala-se um cateter de látex com balão ou preenchido com líquido no terço distal do esôfago, onde o mesmo entra em contato com as pleuras bilateralmente, e há menor interferência da pressão do mediastino (coração e grandes vasos). Seu posicionamento deve ser confirmado para que haja a correta leitura das variações das pressões intratorácicas (15).

As medidas de mecânica que podem ser realizadas e avaliadas à beira do leito e suas respectivas equações estão resumidas na Figura 2.

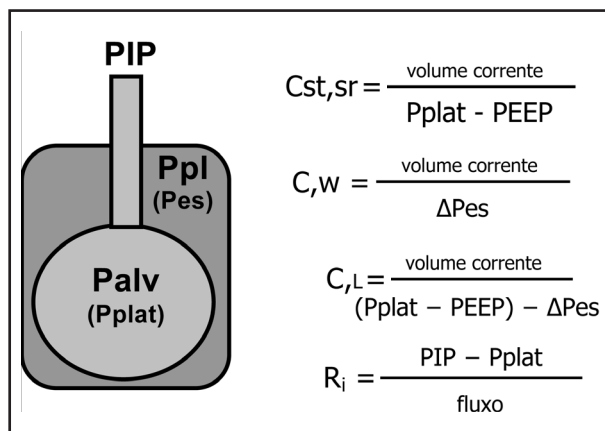


Figura 2 - Representação esquemática do tórax e as respectivas equações para a avaliação da mecânica à beira do leito. PIP = pressão de pico inspiratória; Ppl = pressão pleural; Palv = pressão alveolar; Pplat = pressão de platô; $C_{st,sr}$ = complacência estática do sistema respiratório; $C_{,w}$ = complacência da parede torácica; $C_{,L}$ = complacência pulmonar; R_i = resistência inspiratória.

EVIDÊNCIAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA ANÁLISE DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA NA SDRA

Diagnóstico

Ashbaugh et al. primeiramente descreveram a SDRA em adultos, em 1967, quando apresentaram 12 pacientes com início agudo de taquipneia, hipoxemia e redução da complacência do sistema respiratório (16).

O critério diagnóstico para a LPA e SDRA mais frequentemente utilizado é aquele descrito pela Conferência Americana e Europeia de Consenso em SDRA

(17); entretanto, um dos critérios que ainda é utilizado, não apenas na prática clínica, mas também em estudos da SDRA, é aquele descrito por Murray et al. (18), que propuseram uma forma de diagnóstico baseada em uma pontuação que leva em consideração quatro componentes: radiografia do tórax, hipoxemia, nível de PEEP em uso e complacência estática do sistema respiratório. Quando a pontuação encontra-se entre 0,1 e 2,5, constitui-se lesão pulmonar leve ou moderada, e, quando maior que 2,5, constitui-se SDRA.

Para a definição diagnóstica, faz-se necessária obrigatoriamente a presença de infiltrado alveolar bilateral na radiografia do tórax e hipoxemia. Entretanto, para a caracterização da gravidade, ou seja, para a diferenciação entre LPA e SDRA, a baixa complacência estática evidenciada diretamente pela sua mensuração ($< 40 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$) e indiretamente pela necessidade de PEEP ($> 11 \text{ cmH}_2\text{O}$) deixam clara a importância da análise da mecânica no diagnóstico dessa síndrome no ambiente da terapia intensiva.

Manejo do Suporte Ventilatório

Em 1975, Suter et al. estudaram a fisiologia cardiopulmonar de 15 pacientes normovolêmicos com insuficiência respiratória aguda secundária a cirurgia, trauma, infecção ou distúrbios metabólicos (19). Utilizando-se um volume corrente (V_T) de 13-15 ml/kg, a PEEP foi titulada de zero até o nível em que havia significativa queda do débito cardíaco. Houve aumento do conteúdo arterial de oxigênio e redução do *shunt* pulmonar associados à elevação dos níveis de PEEP. Entretanto, houve queda do débito cardíaco quando se alcançou um nível elevado de PEEP. O termo "melhor" PEEP (*best PEEP*) foi utilizado para descrever o nível de PEEP que se correlacionava com o máximo transporte de oxigênio, e esse valor também encontrou correspondência na melhor complacência pulmonar (19).

Amato et al. (20) estudaram 53 pacientes com SDRA, que foram divididos em dois grupos: um grupo ventilado de forma "convencional" ($V_T = 12 \text{ ml/kg}$, PEEP mínimo para a manutenção de oxigenação aceitável e PaCO_2 entre 35 e 38 mmHg) e outro grupo ventilado de forma protetora, no qual a PEEP foi titulada utilizando-se a avaliação da curva volume \times pressão e mantida em 2 cmH_2O acima da P_{flex} inferior; utilizaram também $V_T < 6 \text{ ml/kg}$ e ΔP acima da PEEP $< 20 \text{ cmH}_2\text{O}$. Manobras de recrutamento com *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) de 35-40 cmH_2O por 40 s eram frequentemente utilizadas. Esse foi o primeiro estudo controlado e randomizado que mostrou uma redução da mortalidade em pacientes ventilados de forma protetora (38% vs. 71%; $p < 0,001$).

Subsequentemente, Villar et al. (21), através de um estudo multicêntrico, controlado e randomizado, incluíram 95 pacientes e utilizaram um protocolo muito semelhante ao de Amato et al. (20). Compararam a

estratégia ventilatória convencional com a protetora, na qual o V_T e as pressões em vias aéreas eram limitados, além de utilizarem a curva volume \times pressão do sistema respiratório alcançando pressões inspiratórias entre 35 e 40 cmH₂O (recrutamento), e mantinham a PEEP em 2 cmH₂O acima da Pflex inferior. A estratégia baseada na análise da mecânica ventilatória (protetora) apresentou uma redução da mortalidade na UTI (32,0% vs. 53,3%; $p = 0,04$), e hospitalar (34,0% vs. 55,5%; $p = 0,041$), além de redução no tempo de ventilação mecânica ($6,02 \pm 7,95$ dias vs. $10,90 \pm 9,45$ dias; $p = 0,008$) e menor incidência de falência orgânica extrapulmonar (0,3 vs. 1,2; $p < 0,001$).

Talmor et al. (22) estudaram, em pacientes com SDRA, o impacto do ajuste do nível de PEEP baseado na mensuração da Pes, contemplando os seguintes parâmetros: $V_T = 6$ ml/kg e PEEP titulada para manter a pressão transpulmonar entre zero e 10 cmH₂O no final da expiração, sendo ajustada conforme uma tabela para FiO₂. Caso a pressão transpulmonar no final da inspiração fosse maior que 25 cmH₂O, o V_T seria reduzido (nunca foi necessário). Esse ajuste foi comparado com aquele da estratégia ventilatória preconizada pelo ARDS Network (23), ou seja, com $V_T \leq 6$ ml/kg e PEEP ajustada conforme uma tabela PEEP/FiO₂ (22). Todos os pacientes eram submetidos a manobras de

recrutamento com CPAP = 40 cmH₂O por 30 s para homogeneização pulmonar antes da randomização.

O estudo em questão apresentava como objetivo primário a avaliação da oxigenação (PaO₂/FiO₂) entre os grupos e, secundariamente, avaliava a complacência estática do sistema respiratório e o prognóstico. O estudo foi interrompido após a inclusão de 61 pacientes porque havia alcançado seu objetivo primário: a relação PaO₂/FiO₂ após 72 h de inclusão era 131 mmHg maior no grupo tratado guiado com a Pes ($p = 0,002$). A complacência estática do sistema respiratório melhorou significativamente desde as primeiras 24 h do estudo e, com 72 h, manteve-se melhor no grupo com Pes (45 ± 14 ml/cmH₂O vs. 35 ± 9 ml/cmH₂O; $p = 0,005$). Além disso, a taxa de mortalidade foi menor nos pacientes tratados com Pes (17% vs. 39%; $p = 0,055$).

CONCLUSÕES

O entendimento da mecânica respiratória em pacientes com SDRA e sua aplicação na prática clínica diária podem auxiliar de forma bastante significativa no diagnóstico e no ajuste dos parâmetros ventilatórios, garantindo adequada proteção pulmonar durante a manutenção do suporte ventilatório, além de poder conferir uma repercussão prognóstica positiva para esses pacientes

REFERÊNCIAS

1. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61.
2. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, 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: 2104-2112.
3. MacIntyre NR. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support. *Chest* 2001; 120: 375S-396S.
4. Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1840-1848.
5. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 271: 1772-1779.
6. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993; 269: 2122-2127.
7. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*. 2005; 31: 776-784.
8. Pelosi P, Cereda M, Foti G, Giacomini M, Pesenti A (1995) Alterations of lung and chest wall mechanics in patients with acute lung injury: effects of positive end expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 531-537.
9. Pesenti A, Pelosi P, Rossi N, Virtuani A, Brazzi L, Rossi A. The effects of positive end-expiratory pressure on respiratory resistance in patients with adult respiratory distress syndrome and in normal anesthetized subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 101-107.
10. Eissa NT, Ranieri VM, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, Milic-Emily J. Effects of positive end expiratory pressure, lung volume and inspiratory flow on interrupter resistance in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 538-543.
11. Katz JA, Zinn SE, Ozanne GM, Fairley HB. Pulmonary, chest wall, and lung-thorax elastances in acute respiratory failure. *Chest* 1981; 80: 304-311.
12. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 3-11.
13. Rhan H, Otis AB, Chadwick LE, Fenn WO. The pressure-volume diagram of the thorax and lung. *Am J Physiol* 1946; 146: 161-178.
14. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 730-736.
15. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA et al. Simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 788-791.
16. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323.
17. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.

18. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-723.
19. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975; 292: 284-289.
20. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354.
21. Villar J, Kacmarek RM, Méndez-Perez L, Aguirre-Jaime A, ARIES Network. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34: 1311-1318.
22. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell C, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 2095-2104.
23. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.