

# Artigo Original

## Precisão do diagnóstico clínico da síndrome do desconforto respiratório agudo quando comparado a achados de necropsia\*

Accuracy of clinical diagnosis of acute respiratory distress syndrome in comparison with autopsy findings

Bruno Valle Pinheiro<sup>1</sup>, Fabiana Sayuri Muraoka<sup>2</sup>, Raimunda Violante Campos Assis<sup>3</sup>, Raul Lamin<sup>4</sup>, Sérgio Paulo dos Santos Pinto<sup>5</sup>, Paulo Justiniano Ribeiro Júnior<sup>6</sup>, Júlio César Abreu de Oliveira<sup>7</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Comparar a definição de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) estabelecida pela *American-European Consensus Conference* (AECC, Conferência Americano-Européia) com achados de necropsia. **Métodos:** Avaliaram-se todos os pacientes que morreram na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora entre 1995 e 2003 e que foram submetidos à necropsia. Seus prontuários foram revisados para estabelecer a presença ou não dos critérios clínicos de SDRA, cujo diagnóstico histológico foi definido pela presença de dano alveolar difuso (DAD). **Resultados:** No período, 592 pacientes faleceram e 22 foram submetidos à necropsia. Destes, 10 pacientes (45%) preencheram os critérios de SDRA pela AECC e sete (32%) preencheram os critérios histopatológicos de DAD. A sensibilidade da definição clínica foi de 71% (IC95%: 36-92%) e a especificidade foi de 67% (IC95%: 42-85%). Os valores preditivos positivo e negativo foram, respectivamente, 50 e 83%; e as razões de verossimilhança positiva e negativa foram, respectivamente, 2,33 e 0,47. Os achados histopatológicos nos cinco pacientes que preencheram os critérios clínicos de SDRA, mas não apresentavam DAD, foram pneumonia (n = 2), embolia pulmonar (n = 1), tuberculose (n = 1) e criptococose (n = 1). **Conclusão:** A precisão dos critérios da AECC para diagnóstico de SDRA não é tão boa. Em função do baixo valor preditivo positivo e da baixa razão de verossimilhança positiva do diagnóstico clínico, outras hipóteses devem ser consideradas quando há suspeita de SDRA.

**Descritores:** Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Diagnóstico; Autopsia.

### Abstract

**Objective:** To compare the American-European Consensus Conference (AECC) definition of acute respiratory distress syndrome (ARDS) to autopsy findings. **Methods:** All patients who died in the intensive care unit of the Federal University of Juiz de Fora University Hospital between 1995 and 2003 and were submitted to autopsy were included in the study. Patient clinical charts were reviewed to establish whether cases met the AECC criteria for a diagnosis of ARDS, histologically defined as the presence of diffuse alveolar damage (DAD). **Results:** During the study period, 592 patients died, and 22 were submitted to autopsy. Of those 22 patients, 10 (45%) met the AECC criteria, and 7 (32%) met the histopathological criteria for DAD. The AECC clinical criteria presented a sensitivity of 71% (95%CI: 36-92%) and a specificity of 67% (95%CI: 42-85%). The positive and negative predictive values were, respectively, 50 and 83%, whereas the positive and negative likelihood ratios were, respectively, 2.33 and 0.47. The histopathological findings in the 5 patients who met AECC criteria but did not present DAD were pneumonia (n = 2), pulmonary embolism (n = 1), tuberculosis (n = 1), and cryptococcosis (n = 1). **Conclusion:** The accuracy of the AECC definition of ARDS was godless than satisfactory. Due to the low positive predictive value and the low positive likelihood ratio, other hypotheses must be considered when ARDS is suspected.

**Keywords:** Respiratory distress syndrome, adult; Diagnostic Techniques and Procedures; Autopsy.

\* Trabalho realizado pela Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF - Juiz de Fora (MG) Brasil.

1. Professor Adjunto de Pneumologia e Semiologia da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF - Juiz de Fora (MG) Brasil.

2. Professora Substituta de Pneumologia da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF - Juiz de Fora (MG) Brasil.

3. Professora Adjunta de Patologia da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF - Juiz de Fora (MG) Brasil.

4. Professor Adjunto de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF - Juiz de Fora (MG) Brasil.

5. Médico Pneumologista do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF - Juiz de Fora (MG) Brasil.

6. Professor Adjunto de Estatística da Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR) Brasil.

7. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF - Juiz de Fora (MG) Brasil.

Endereço para correspondência: Bruno do Valle Pinheiro. Rua Benjamin Constant, 1073/401, CEP 36015-400, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Tel 55 32 3213-6955. E-mail: bruno.pinheiro@otimize.med.br

Recebido para publicação em 3/9/06. Aprovado, após revisão, em 7/11/06.

## Introdução

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma condição clínica de insuficiência respiratória aguda grave, decorrente da quebra da barreira representada pela membrana alvéolo-capilar, o que determina o influxo de um edema rico em proteínas para dentro dos espaços alveolares. Ao mesmo tempo, a lesão do epitélio alveolar reduz a produção de surfactante e o próprio edema contribui para a inativação de parte dessa lipoproteína que ainda é sintetizada. A redução do surfactante favorece o colapso alveolar que, associado ao edema, determina importante prejuízo nas trocas gasosas e na mecânica pulmonar.<sup>(1)</sup> Os achados histopatológicos incluem o acúmulo de neutrófilos, macrófagos e eritrócitos, a presença de edema rico em proteínas nos espaços alveolares e a formação de membrana hialina, constituindo o dano alveolar difuso (DAD). Embora em alguns pacientes essa lesão se resolva completamente após a fase aguda, em outros ela evolui para um segundo estágio, dito fibroproliferativo, caracterizado pela presença de inflamação crônica, fibrose e neovascularização.<sup>(2)</sup>

Apesar da descrição muito bem definida das características microscópicas da síndrome, a confirmação histopatológica é raramente possível, fazendo com que, no dia-a-dia, o diagnóstico seja obtido por critérios clínicos. Em 1994, durante a *American-European Consensus Conference* (AECC, Conferência Americano-Européia), foram propostos os critérios adotados atualmente para definir essa entidade, que requer o início agudo de imagens alveolares bilaterais na radiografia de tórax, com hipoxemia, mas sem hipertensão atrial esquerda.<sup>(3)</sup> Certamente, a falta de especificidade dos critérios adotados permite que condições pulmonares agudas que não necessariamente cursam com SDRA sejam assim diagnosticadas. O objetivo deste estudo é avaliar a precisão dos critérios diagnósticos de SDRA propostos pela AECC, comparando-os com dados histopatológicos obtidos em necropsias.

## Métodos

Estudo retrospectivo realizado com os dados relativos a todos os pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora que faleceram e foram submetidos à necropsia no período entre

1995 e 2003. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Universitário.

Os prontuários dos pacientes foram avaliados por dois pneumologistas que obtiveram as seguintes informações: idade, sexo, data da admissão na UTI, do início da ventilação mecânica e do óbito e diagnóstico principal. O diagnóstico clínico da SDRA foi definido pela presença de todos os critérios estabelecidos pela AECC: instalação aguda da insuficiência respiratória, evidência de opacidades alveolares nos quatro quadrantes dos campos pleuropulmonares na radiografia de tórax, relação entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio menor que 200 mmHg e presença de pressão de oclusão da artéria pulmonar menor que 18 mmHg ou ausência de evidência clínica de hipertensão de átrio esquerdo.<sup>(3)</sup> Esses dados foram obtidos sem o conhecimento dos resultados da análise histopatológica.

Os fragmentos de tecido pulmonar obtidos nas necropsias foram analisados por dois patologistas de forma independente. Discrepâncias entre os dois em relação à presença ou não dos critérios diagnósticos foram resolvidas com análise conjunta do material. Considerou-se diagnóstico histopatológico de SDRA o achado de DAD, cujos critérios definidores propostos por alguns autores são a presença de membrana hialina e de pelo menos mais um dos seguintes achados: necrose de pneumócitos tipo I ou de células endoteliais, edema, fibrose intersticial organizada e proliferação proeminente de pneumócitos tipo II.<sup>(4)</sup> A análise dos patologistas foi feita sem o conhecimento dos respectivos dados clínicos.

## Análise estatística

A validade do diagnóstico clínico da SDRA, comparando-o com o histopatológico (padrão-ouro), foi avaliada pelos cálculos de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e razão de verossimilhança. Os intervalos foram calculados usando intervalos de confiança para proporções binomiais, pelo método baseado no teste score de Wilson.<sup>(5)</sup> Os cálculos foram feitos usando o pacote Hmisc do programa estatístico R (R Development Core Team, 2004).

## Resultados

Durante o período de estudo, 592 pacientes faleceram na UTI, entretanto, somente 22 (3,7%)

foram submetidos à necropsia. A Tabela 1 mostra as características clínicas e demográficas, os diagnósticos clínicos, a presença ou não dos critérios da AECC para SDRA, a presença ou não de DAD na necropsia, a duração da internação na UTI e da ventilação mecânica antes do óbito.

Dos 22 pacientes estudados, 10 (45%) preencheram os critérios clínicos de SDRA pela AECC, mas apenas 5 deles apresentavam DAD como achado histopatológico. Em contrapartida, dos 12 pacientes (55%) sem diagnóstico clínico de SDRA, 2 apresentavam DAD. Com esses dados, o diagnóstico clínico de SDRA pela AECC, em comparação com o histopatológico, apresentou sensibilidade de 71% e especificidade de 67%, com valor preditivo positivo de 50%, valor preditivo negativo de 83%, razão de verossimilhança positiva de 2,33 e razão de verossimilhança negativa de 0,47 (Tabela 2).

Os achados histopatológicos nos 5 pacientes com critérios clínicos de SDRA, mas sem DAD, foram

pneumonia em 2, tuberculose em 1, criptococose em 1 e embolia pulmonar em 1.

## Discussão

A SDRA foi descrita pela primeira vez em 1967 em 12 pacientes com insuficiência respiratória aguda, hipoxemia refratária à oxigenoterapia, redução da complacência pulmonar e opacidades alveolares na radiografia de tórax.<sup>(6)</sup> Os autores constataram que esses pacientes, embora apresentassem esses achados em comum, tinham uma grande variedade de insultos como causa da síndrome. Desde sua descrição, sempre houve muita discordância em relação à incidência da SDRA, em parte em função das dificuldades de padronização do diagnóstico, mas também por escassez de estudos prospectivos com base em grandes populações para responder a essa questão. Usando os critérios da AECC, portanto com as limitações de sua precisão, outros autores

**Tabela 1** – Características dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva e submetidos à necropsia durante o estudo.

Paciente	Idade	Sexo	Diagnóstico	SDRA-AECC	DAD	Dias de VM	Dias de UTI
1	44	M	AVC hemorrágico	Não	Não	3	3
2	58	M	Sepse (foco não pulmonar)	Sim	Não	1	1
3	40	M	Sepse (foco não pulmonar)	Não	Não	1	1
4	29	M	Miocardiopatia chagásica	Não	Não	5	5
5	52	F	Pneumonia	Sim	Sim	8	9
6	37	M	Tuberculose miliar	Sim	Não	3	7
7	44	M	Sepse (foco não pulmonar)	Sim	Sim	13	13
8	16	F	Sepse (foco não pulmonar)	Não	Não	0	2
9	38	M	Pancreatite aguda + pneumonia	Não	Não	1	1
10	52	F	Pneumonia	Sim	Não	1	2
11	46	F	Estado de mal epiléptico	Não	Não	1	1
12	72	F	Sepse (foco não pulmonar)	Não	Não	1	1
13	50	M	Sepse (foco não pulmonar)	Não	Não	1	1
14	31	F	Sepse (foco não pulmonar) <sup>a</sup>	Não	Sim	4	7
15	30	M	Sepse (foco não pulmonar)	Não	Não	1	1
16	30	M	Pancreatite aguda	Não	Sim	1	1
17	35	M	Tuberculose miliar	Não	Não	1	2
18	39	M	Pneumonia <sup>a</sup>	Sim	Sim	5	5
19	51	M	Pneumonia <sup>a</sup>	Sim	Sim	4	4
20	41	F	Pneumonia <sup>a</sup>	Sim	Não	2	2
21	16	F	Sepse (foco não pulmonar)	Sim	Sim	2	2
22	68	M	Sepse (foco não pulmonar)	Sim	Não	1	2
Média	41,77					2,73	3,32

M: masculino; F: feminino; dias de UTI: dias de internação na unidade de terapia intensiva antes do óbito; dias de VM: dias de ventilação mecânica antes do óbito; SDRA-AECC: diagnóstico clínico de síndrome do desconforto respiratório agudo conforme os critérios da *American-European Consensus Conference* (Conferência Americano-Européia); DAD: dano alveolar difuso (diagnosticado na necropsia); e AVC: acidente vascular cerebral. <sup>a</sup>Três pacientes com pneumonia e um com sepse de outro foco apresentavam síndrome da imunodeficiência adquirida.

**Tabela 2** – Sensibilidade, especificidade, as razões de verossimilhança positiva e negativa dos critérios de diagnóstico clínico da Conferência Americano-Européia de síndrome do desconforto respiratório agudo comparados com o histopatológico.

Diagnóstico clínico (+)		Diagnóstico clínico (-)		Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	RVP (IC95%)	RVN (IC95%)
DAD (+)	DAD (-)	DAD (+)	DAD (-)				
5	5	2	10	71% (36-92%)	67% (42-85%)	2,33 (0,69-7,94)	0,47 (0,20-1,10)

DAD: dano alveolar difuso; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa; e IC95%: intervalo de confiança de 95%.

encontraram, em uma região dos EUA, uma incidência de lesão pulmonar aguda (incluindo SDRA e níveis menos graves de hipoxemia, mas com os demais achados da síndrome) de 78,9 para cada 100.000 habitantes.<sup>(7)</sup> Também em relação à mortalidade os dados são limitados. A maioria dos estudos é conduzida em grupos específicos de pacientes, com critérios rigorosos de inclusão e exclusão, mas com objetivo de avaliar estratégias de tratamento e não a mortalidade em si. Dentre esses trabalhos, os mais recentes mostram taxas de óbito entre 35 e 40%.<sup>(8,9)</sup> O estudo epidemiológico desses autores encontrou resultado semelhante, com taxa de mortalidade na SDRA de 41,1% (IC95%: 36,7-45,4%).<sup>(7)</sup>

Esses números mostram a importância do reconhecimento da SDRA, fazendo com que uma definição clínica confiável seja necessária, já que o diagnóstico de certeza, obtido com achados histopatológicos, não é possível na maioria dos casos. O principal dado obtido neste estudo foi que a sensibilidade e a especificidade dos critérios da AECC para o diagnóstico de SDRA, amplamente usados no dia-a-dia e na execução de pesquisas clínicas, não são tão boas. Conseqüentemente, as razões de verossimilhança positiva e negativa obtidas não permitem, com segurança, a confirmação ou o afastamento do diagnóstico de SDRA, respectivamente.

Um outro grupo de autores encontraram valores muito semelhantes em um estudo que também avaliou a eficácia dos critérios da AECC com base em resultados de necropsia. Entre 127 pacientes com critérios clínicos de SDRA, 43 não apresentavam achados histopatológicos de DAD. Os principais achados entre eles foram pneumonia (n = 32), hemorragia alveolar (n = 4), edema pulmonar cardiogênico (n = 3), embolia pulmonar (n = 3) e doença intersticial pulmonar secundária a quimioterapia (n = 1). Ao contrário, em 27 pacientes que não apresentavam os critérios clínicos para diagnóstico

de SDRA, a necropsia confirmou a presença de DAD. Entre eles, 12 tinham diagnóstico de pneumonia, 12 de edema pulmonar cardiogênico e três não tinham diagnóstico pulmonar algum. Essas discordâncias entre os achados clínicos e histopatológicos em relação à SDRA determinaram uma precisão limitada dos critérios da AECC, com sensibilidade de 75%, especificidade de 84%, razão de verossimilhança positiva de 4,7 e razão de verossimilhança negativa de 0,3, resultados muito semelhantes aos encontrados neste estudo.<sup>(10)</sup>

O motivo dessa baixa precisão é que, embora a SDRA seja uma condição complexa de agressão inflamatória da barreira alvéolo-capilar, com envolvimento de vários mediadores e com desenvolvimento de edema e colapso alveolar, os critérios diagnósticos da AECC refletem apenas as conseqüências dessas alterações sobre a radiografia de tórax e as trocas gasosas, além de tentar afastar a natureza cardiogênica do processo. Com tamanha discrepância, aliada ao fato de que os pulmões estão envolvidos em agressões de diferentes naturezas e etiologias, não é de se estranhar que critérios diagnósticos de lesão pulmonar não sejam precisos. Por outro lado, não há solução fácil para esse problema, justificando, talvez, por que os critérios da AECC, mesmo com suas limitações, continuam sendo usados para o diagnóstico clínico de SDRA desde 1994, quando foram instituídos. A adição de marcadores inflamatórios ao diagnóstico, por exemplo, na tentativa de incluir dados relativos à sua patogênese, não necessariamente traria maior precisão, visto que são muitos os mediadores envolvidos e nenhum é específico para a síndrome. Além disso, a obtenção de marcadores envolvidos na lesão pulmonar envolveria procedimentos invasivos, como o lavado broncoalveolar, nem sempre de fácil execução nesses pacientes críticos.

A primeira implicação desses resultados é que, na suspeita clínica de SDRA, outras hipóteses diagnósticas devem ser consideradas, podendo elas estar ou não associadas à síndrome. Existe um grupo de doenças difusas do parênquima pulmonar, de etiologia não infecciosa, como hemorragia alveolar, embolia pulmonar, neoplasias, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, pneumonia eosinofílica aguda, toxicidade por drogas, que podem se apresentar de forma aguda e preencher todos os critérios clínicos, fisiológicos e radiográficos para SDRA. Outras doenças, de etiologia infecciosa, também podem simular a síndrome. Alguns autores publicaram, em 2004, um estudo que tinha por objetivo avaliar o papel da biópsia pulmonar na SDRA. Nesse estudo, em 57 pacientes envolvidos, os diagnósticos alternativos ou concomitantes à SDRA mais comuns foram infecção em oito casos, hemorragia alveolar em cinco, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização também em cinco e reação a drogas, linfangite carcinomatosa, pneumonia eosinofílica crônica, aspergilose bronco-pulmonar alérgica e edema pulmonar cardiogênico, todos em um paciente cada um. Os resultados permitiram uma mudança no tratamento da maioria dos pacientes, com adição de terapia específica em 60% e suspensão da terapia desnecessária em 37%.<sup>(11)</sup>

Outra implicação importante desses resultados é que, possivelmente, nem todos os pacientes envolvidos nos estudos que têm investigado diferentes estratégias de tratamento da SDRA, sejam elas ventilatórias ou medicamentosas, realmente possuem a doença.<sup>(8,9,12,13)</sup> Invariavelmente, esses estudos têm usado os critérios da AECC para caracterização da SDRA, os quais, como demonstrado por nossos resultados e pelos de outros autores, têm precisão limitada. Assim, evidências positivas ou negativas sobre diferentes tratamentos na SDRA podem estar sendo construídas sobre bases não muito sólidas. Essa limitação pode ser minimizada pelo estabelecimento de critérios de inclusão mais rigorosos do que o simples diagnóstico clínico da SDRA. Alguns autores já limitam a inclusão em estudos sobre estratégias ventilatórias na SDRA a pacientes que persistem com alterações radiográficas e de hipoxemia compatíveis após a aplicação de uma pressão expiratória final positiva mínima, por exemplo, de 10 cmH<sub>2</sub>O, por pelo menos 24 h.<sup>(14)</sup> Estratégias como essa, mesmo que não melhorem a precisão do diagnóstico, estabelecem um nível mais restrito

de gravidade de lesão pulmonar, aumentando as chances de reprodutibilidade dos resultados encontrados.

Nosso estudo tem limitações importantes, sendo a principal delas o pequeno número de casos avaliados. Mesmo assim, os resultados obtidos foram muito semelhantes ao do trabalho de outros autores, conduzido em uma população maior (n = 382), o que reforça sua pertinência. A natureza retrospectiva da coleta dos dados clínicos para o diagnóstico de SDRA também é uma restrição importante, embora esses dados sejam poucos e objetivos, estando presentes nos laudos dos exames complementares (gasometria arterial e radiografia de tórax) ou na evolução dos pacientes.

Outra limitação importante é que um grupo muito específico de pacientes foi avaliado, ou seja, aqueles que faleceram e que foram submetidos à necropsia, cuja solicitação não obedece a uma rotina predefinida em nosso serviço. Para a validação de uma definição diagnóstica, o ideal seria a formação de uma coorte de pacientes incluídos de forma consecutiva, os quais seriam submetidos à avaliação clínica (no caso os critérios da AECC para o diagnóstico de SDRA) que, por sua vez, seria confrontada com o teste padrão-ouro. Neste estudo, o padrão-ouro acabou sendo os achados de necropsia, aplicados, portanto, a uma população específica. Como a necropsia não é um procedimento de rotina em nosso serviço, ela habitualmente é feita nos casos em que houve dificuldade no estabelecimento do diagnóstico clínico. Isso explica, por exemplo, o fato de que os pacientes estudados tinham pouco tempo de internação em UTI e de ventilação mecânica. Além disso, as necropsias foram realizadas na busca pela causa do óbito e não para a pesquisa específica de DAD, o que implicaria, por exemplo, na busca detalhada das alterações compatíveis em diferentes regiões de ambos os pulmões. Isso faz com que o padrão-ouro em nosso estudo também tenha suas limitações.

Em conclusão, os critérios da AECC para o diagnóstico clínico de SDRA têm precisão limitada, indicando, talvez, a necessidade do desenvolvimento e validação de outros com melhor rendimento. Diante dessas limitações, o médico deve estar atento aos possíveis diagnósticos diferenciais ou concomitantes durante a condução desses pacientes e os resultados de estudos que usam esses critérios

diagnósticos devem ser interpretados com o conhecimento dessas restrições.

## Referências

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 2000;342(18):1334-49.
2. Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(7):798-806.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, 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(3 Pt 1):818-24.
4. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage - the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol.* 1976;85(1):209-28.
5. Agresti A, Coull BA. Approximate is better than "exact" for interval estimation of binomial proportions. *Am Statistician.* 1998;52(2):119-26.
6. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;2(7511):319-23.
7. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *New Engl J Med.* 2005;353(16):1685-93.
8. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *New Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
9. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 2004;351(4):327-36.
10. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):440-5.
11. Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, Mark EJ, Wain J, Thompson BT, et al. The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest.* 2004;125(1):197-202.
12. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(11):1233-9.
13. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 2006;354(16):1671-84.
14. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Carames MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):268-78.