

Ventilação mecânica protetora, utilizar para todos?

Lung protective ventilation (PPV): can we use for all patient?

Neuber Martins Fonseca¹, Anna Virgínia Carrijo Martins², Gabriel Gondim Fonseca³

DOI: 10.5935/2238-3182.20140129

RESUMO

A ventilação mecânica (VM) tem como objetivo permitir trocas gasosas e, assim, manter níveis adequados de O₂ e CO₂ sanguíneos. Várias estratégias vêm sendo desenvolvidas ao longo dos anos com o objetivo de permitir, cada vez mais, a ventilação mais próxima da fisiológica e, dessa forma, diminuir efeitos deletérios que podem ser causados ou agravados pela VM. Diversas propostas foram desenvolvidas buscando encontrar estratégias mais adequadas ao paciente em relação ao volume corrente, pressão positiva no final da expiração (PEEP), FiO₂. Atualmente, uma das principais modificações adotadas é o uso da ventilação protetora pulmonar (VPP), adotando volumes correntes menores (que são mais próximos do fisiológico), nível apropriado de PEEP e baixas concentrações inspiradas de oxigênio (FiO₂). Essa técnica evita lesões ou reações pulmonares inflamatórias, redução da morbimortalidade e do tempo de permanência hospitalar. Os evidentes benefícios da VPP é importante fator como estratégia na rotina anestesiológica em relação ao cuidado ventilatório intra e pós-operatório.

Palavras-chave: Respiração Artificial; Ventilação Pulmonar; Volume de Ventilação Pulmonar; Lesão Pulmonar; Respiração com Pressão Positiva.

ABSTRACT

Mechanical ventilation (MV) is a mechanism to allow gas exchange and maintain adequate blood levels of O₂ and CO₂. Various strategies have been developed over the years with the goal of allowing increasingly a ventilation closer to the physiological and thus decrease the deleterious effects that can be caused or aggravated by the MV. There are numerous attempts to get the most beneficial tidal volume, PEEP, FiO₂. One of the main changes adopted is the use of lung protective ventilation (PPV) that is based on the use smaller tidal volumes (which are more physiologic), appropriate level of positive end-expiratory pressure (PEEP) and lower oxygen concentrations. Those actions may possibly avoid pulmonary lesions or may not aggravate existing ones. Studies have shown that this technique allows a reduction in morbidity and mortality and length of hospital stay. Given the obvious benefits to patients, the PPV have been a key element in respiratory care intra operative and post-operative.

Key words: Respiration, Artificial; Pulmonary Ventilation; Tidal Volume; Lung Injury; Positive-Pressure Respiration.

INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica (VM) foi introduzida na prática clínica como estratégia para permitir trocas gasosas. Diversas técnicas foram propostas e limitadas ao adequado efeito fisiológico necessário. Mesmo com a evolução tecnológica dos equipamentos permitindo opções a vários tipos de ventilação, ainda se verificam efeitos indesejáveis.

¹ Médico Anestesiologista. Doutor. Professor Titular da Universidade Federal de Uberlândia. Presidente da Comissão de Normas Técnica da Sociedade Brasileira de Anestesiologia-SBA e Corresponsável pelo Centro de Ensino e Treinamento – CET/SBA da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, MG – Brasil.

² Médico. Médico Especializando ME2 em Anestesiologia CET/SBA da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, MG – Brasil.

³ Aluno do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho. São Paulo, SP – Brasil.

Instituição:

Serviço de Anestesiologia (CET/SBA) do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, MG – Brasil, em parceria com a Universidade Nove de Julho. São Paulo, SP – Brasil

Autor correspondente:

Neuber Martins Fonseca
E-mail: neuber.mf@netsite.com.br

O uso de elevado volume corrente (VC) para VM, definido como acima de 10 mL.kg⁻¹, foi promulgado no início do anos 60 após estudos de Bendixen *et al.*¹. Demonstrarão alta incidência de atelectasias em pacientes ventilados com baixo VC comparado a alto volume. Contudo, estudos em animais, realizados na década de 70, ventilados com alto VC associavam-se a lesões pulmonares.^{2,3} Essa mesma observação foi confirmada posteriormente em estudos clínicos.⁴ O comprometimento pulmonar com alto VC decorre da alta pressão alveolar gerada, podendo evoluir para barotrauma, ou da excessiva distensão pulmonar, com consequente volutrauma. Qualquer desses mecanismos promove estresse alveolar com ativação da cascata da reação inflamatória, resultando em biotrauma.⁵

Assim, durante o procedimento anestésico, em particular naqueles que utilizam a VM, os pacientes encontram-se em risco de desenvolver diferentes tipos de lesão pulmonar. Entre os possíveis tipos de comprometimento pulmonar incluem-se atelectasias, pneumonia, pneumotórax, fístula broncopulmonar, lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA).

Estratégias de ventilação pulmonar protetora, que utiliza volume corrente fisiológico e nível apropriado de pressão positiva no final da expiração (PEEP), tem sido a principal modificação das últimas décadas para reduzir a possibilidade de lesão pulmonar pela VM.⁶

Os benefícios da estratégia da ventilação protetora em pacientes com SARA têm sido amplamente utilizados.⁷⁻¹⁰ Também existem evidências de que mesmo em indivíduos com pulmão normal o uso de alto VC está associado a lesão pulmonar, podendo evoluir para quadro de lesão pulmonar aguda (LPA).¹¹⁻¹³

Como a VM pode influenciar o curso perioperatório com complicações pulmonares, aumentando a morbidade e mortalidade, bem como custos e tempo de hospitalização, o objetivo desta revisão é buscar evidências científicas que orientem estratégias de ventilação protetora, em pacientes submetidos à VM em procedimentos eletivos ou de emergência, com pulmões saudáveis.

PROFILAXIA DA VENTILAÇÃO PULMONAR PROTETORA (VPP)

A LPA pode ocorrer por mecanismo pulmonar direto (pneumonia, contusão pulmonar, inalação de toxinas) ou indireto (sepse, transfusão sanguínea, reação inflamatória de origem extrapulmonar).¹⁴

Diversos estudos avaliaram o efeito da ventilação protetora durante anestesia geral.¹⁵⁻³² Muitos desses estudos consideraram pacientes com pulmão normal submetidos a cirurgia torácica ou cardíaca. Porém, devido às características cirúrgicas, os procedimentos realizados foram habitualmente com tempo cirúrgico prolongado e frequentemente os pacientes mantidos em unidade de terapia intensiva no pós-operatório necessitavam de ventilação invasiva por período prolongado. As complicações respiratórias, assim sendo, ocorreram com certa frequência. A expectativa foi de melhores resultados naqueles tratados com baixo VC para VM. Em geral, a estratégia de ventilação protetora considerada nos estudos foi de VC de 6 a 8 mL.kg⁻¹ com uso de pressão positiva no final da expiração (PEEP).

Alguns estudos avaliando o efeito bioquímico e inflamatório da VM são divergentes quanto aos resultados. De um lado, pesquisas comparando VM durante o intraoperatório, com diferentes tipos de VC, não mostram diferença significativa entre os grupos.¹⁵⁻¹⁸ Por outro lado, outros divergem desses achados.¹⁹⁻²⁷ Nestes, marcadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral (TNF- α) e citocinas pró-inflamatórias, foram menores naqueles que utilizaram ventilação pulmonar protetora.²⁸⁻³²

IMPLICAÇÕES DA FIO₂ NA VENTILAÇÃO PULMONAR PROTETORA

A oxigenioterapia é usada desde o século passado como terapêutica de aumentar a oferta de O₂ ao tecido corporal. Porém, no início da década de 70, evidências indicaram que essa terapia relacionava-se a alterações do tecido pulmonar.³³ A alta concentração de O₂ foi considerada principal fator etiológico dessas lesões pulmonares. A formação de espécies reativas de O₂ na mitocôndria é tida como principal etiologia na lesão alveolar difusa observada em estudos com animais expostos a altas frações inspiradas desse gás.³⁴

Estudos mostram que o emprego de elevadas frações de oxigênio inspirado (FiO₂) ocasionam aumento de radicais livres e isso, junto com o influxo de células inflamatórias, aumenta a permeabilidade pulmonar, com consequente lesão das células endoteliais.³³ Esses achados são corroborados com resultados mostrando aumento de estresse oxidativo e elevação da quantidade de macrófagos no lavado broncoalveolar na hiperóxia³⁵ durante a VM. Outros efeitos da hiperóxia são descritos, como: formação

de membrana hialina alveolar, edema, hiperplasia de pneumócitos tipo II, destruição de pneumócitos tipo I e fibrose intersticial.³⁵

Dessa forma, considera-se importante que a VPP seja feita com concentração de oxigênio (FiO_2) controlada, de modo a obter pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) próximo de níveis fisiológicos. O objetivo é atingir e manter valores ideais de oxigenação arterial (PaO_2 : 60 mmHg)³³ e, assim, empregar a menor FiO_2 possível. Não há um valor exato preestabelecido de FiO_2 para VPP, porém, procuram-se empregar valores entre 30 e 40% ou o menor possível.³⁵ Essa proposta leva em consideração que existe relação dose-dependente entre lesão pulmonar e hiperóxia.³⁴

VENTILAÇÃO MECÂNICA E LESÃO PULMONAR AGUDA _____

A síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) foi descrita pela primeira vez por Ashbaugh, em 1967, quando observou 12 pacientes com quadro de insuficiência respiratória aguda refratária à oxigenioterapia, diminuição da complacência pulmonar e alterações radiográficas (infiltrado difuso).³⁶

Em 1994, durante a Conferência do Consenso Euro-Americano, foram estabelecidos os critérios diagnósticos para a SARA (síndrome de inflamação pulmonar com aumento da permeabilidade capilar pulmonar associado a alterações clínicas e não causadas por hipertensão capilar pulmonar) e para a lesão pulmonar aguda (LPA). Estabeleceu-se o conceito de LPA na situação em que a relação PaO_2 - FiO_2 apresente valor inferior a 300. E quando o valor atingir nível inferior a 200, é classificado como SARA (a forma mais grave da LPA).³⁷ Os principais fatores de risco relacionados à LPA são a VM com altos volumes correntes, transfusões sanguíneas ou doença pulmonar restritiva.³⁸ Estudo revela que a VM pode exacerbar uma lesão pulmonar preexistente ou sensibilizar o pulmão para futuras lesões. Esse efeito deletério decorre de complexas interações envolvendo o epitélio alveolar, endotélio, leucócitos polimorfonucleares, com desequilíbrio apoptose/necrose.³⁹ Ocorre não apenas agravamento da lesão pulmonar em curso, assim como repercussões sistêmicas, consequentes à liberação de mediadores inflamatórios na circulação, ocasionando disfunção de órgãos.³⁸ Estudos sobre a influência da ventilação mecânica em órgãos à

distância constataram apoptose de células epiteliais do rim e do intestino delgado.³⁸ Diante de tantos possíveis efeitos deletérios, o uso da VM protetora tem ganhado espaço no suporte ventilatório em pacientes com LPA/SARA, mostrando melhores resultados em termos de morbidade.³⁵

VOLUME CORRENTE IDEAL PARA VM PROTETORA _____

Ao longo do tempo, especialmente nas duas últimas décadas, surgiram modificações na anestesia em relação aos volumes correntes utilizados no período perioperatório para VM. Havia indicação para que fossem utilizados volumes correntes maiores que 10 mL.kg⁻¹, semelhante ao proposto por Bendixen *et al.*¹, justificado pelo fato de que poderiam evitar atelectasia e hipoxemia intraoperatória. Esse valor utilizado, muito acima dos valores fisiológicos, comum à maioria dos mamíferos, correspondente a 6 mL.kg⁻¹, possibilita alto risco de lesão pulmonar induzida por ventilador mecânico (LPIV), como resultado principalmente de hiperdistensão pulmonar.³⁸⁻⁴⁰ Acarretando em lesão alveolar, com consequente edema da membrana alveolocapilar, liberação de mediadores inflamatórios na circulação sistêmica e ativação e deslocamento de células inflamatórias para os alvéolos.^{5,19-22,24,25,41}

A ventilação protetora foi proposta como método de VM na qual o paciente é ventilado com baixo volume corrente (aproximadamente 6–8 mL.kg⁻¹), associado à pressão expiratória final positiva (PEEP) acima de 5 cmH₂O, limitado a 15-20 cmH₂O⁶. Essa estratégia permite reduzir o estiramento alveolar no final da inspiração, impedindo possível inflamação ou colapamento alveolar e, assim, protegendo os pulmões de LPIV.^{12,38-42}

Estudos realizados por Ranieri *et al.* acusaram que o uso de volumes correntes menores pode trazer benefícios na VM ao reduzir a concentração de mediadores inflamatórios.^{43,44} Outros puderam identificar que a administração de grande volume corrente na VM é considerada importante fator de risco para o desenvolvimento de lesão pulmonar em pacientes com pulmão normal. Pacientes mantidos em unidade de terapia intensiva (UTI) com pulmão normal e com VM com VC elevado, mantidos acima de 24 horas, desenvolvem LPA ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Outros estudos demonstram que volumes correntes acima de 700 mL e com pico de

pressão das vias aéreas acima de 30 cmH₂O estão associados ao aparecimento de SARA¹².

Em relação aos processos inflamatórios desencadeados pela ventilação, como discutido anteriormente, existem divergências. Alguns não mostram diferença significativa entre os grupos utilizando diferentes VCs para VM^{15,17,18,27}, enquanto outros^{19-22,24,25} demonstram elevados níveis de marcadores inflamatórios nos indivíduos submetidos à VM com elevado volume corrente. Estudo realizado em pacientes submetidos à cirurgia esofágica avaliou o nível de marcadores inflamatórios [(IL)-1 β , IL-6 e IL-8] de acordo com o uso de volume corrente de 9 mL.kg⁻¹ sem PEEP durante a ventilação unilateral ou bilateral, comparado com ventilação unilateral de 5 mL.kg⁻¹ associado à PEEP de 5 cmH₂O. Observou-se diferença significativa entre os grupos, de forma que a ventilação com menor volume corrente e com a utilização do PEEP mostrou menor quantidade de reação inflamatória identificada pelos marcadores de inflamação séricos.⁴⁵⁻⁴⁷

Outra pesquisa utilizando marcadores inflamatórios comparou a ventilação convencional e a ventilação protetora em pacientes em estado crítico sem lesão pulmonar. Neles foram realizadas ventilações com 10-12 mL.kg⁻¹ ou 6-8 mL.kg⁻¹, de modo que nos dois grupos foi aplicada PEEP de 5 cmH₂O e frações inspiradas de oxigênio (FiO₂) tituladas para manter saturação de oxigênio da hemoglobina (SpO₂) acima de 90%. O fluido de lavagem broncoalveolar foi comparado entre os grupos 12 horas após a ventilação, detectando importante diferença significativa de marcadores inflamatórios [TNF α e IL-8], com o método de maior volume corrente e, consequentemente, processo inflamatório mais acentuado.⁴⁸

Outras evidências mostram que volume corrente abaixo de 7 mL.kg⁻¹ e pressão platô menor que 31 cm.H₂O correlaciona-se com queda da mortalidade dos pacientes ventilados por esses métodos, assim como queda na mortalidade hospitalar e pós-operatória.^{38,49} Essas observações foram inicialmente evidenciadas pelo estudo do ARDS Network, em que se comparou o uso de volume corrente baixo (6 mL.kg⁻¹) e alto (12 mL.kg⁻¹), resultando em menos mortalidade intra-hospitalar (31% *versus* 39%) e na sobrevida em seis meses naqueles que foram ventilados com VM baixo.⁴⁸

Licker *et al.*²⁶ avaliaram retrospectiva e prospectivamente durante 10 anos pacientes submetidos a diferentes tipos de VM. Os resultados mostraram que após implementação de ventilação protetora houve significativa queda de complicações pulmonares, menos necessidade de tratamento em UTI e menos tempo

de internação hospitalar. Outros estudos exibiram resultados semelhantes^{23,31-34}, confirmando os benefícios da ventilação protetora com baixo volume corrente.

A INFLUÊNCIA DO PEEP NA VM _____

Outro fator importante na VM é a influência que a pressão positiva no final da expiração (PEEP) tem na ventilação protetora em pulmões saudáveis. Pode ser realizada em conjunto com a ventilação mecânica contínua ou durante a ventilação espontânea. O objetivo é impedir queda na pressão expiratória da via aérea além de um nível selecionado de pressão dentro do circuito respiratório. Assim, a PEEP aumenta a capacidade residual funcional (CRF) e aumenta a pressão intrapleural. Como demonstrado anteriormente, no período perioperatório há altos riscos de os pacientes sofrerem lesões pulmonares em decorrência da VM, como atelectasias, pneumonia, pneumotórax, fístula broncopulmonar, lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Dessa forma, para evitar tais danos, estudos mostram estratégias que utilizam volumes fisiológicos e níveis apropriados de PEEP¹².

O estudo inicial da ARDS Network⁴⁸ prosseguiu avaliando o uso da PEEP alta (13,2 \pm 3,5 cmH₂O) com PEEP baixa (8,3 \pm 3,2 cmH₂O) em pacientes ventilados com VC protetora (6 mL.kg⁻¹), não se apurando diferença significativa na mortalidade, no número de dias de ventilação mecânica ou no grau de disfunção orgânica entre os grupos.^{50, 51}

Porém, o estudo de Michelet *et al.*⁵⁰ salientou que pacientes que receberam VM protetora (VC 5 mL.kg⁻¹ e PEEP 5 cmH₂O) comparativamente com VM convencional (VC 9 mL.kg⁻¹ e sem PEEP) obtiveram benefícios da técnica, com reduzidos níveis dos fatores inflamatórios.

IMPLICAÇÕES PRÁTICAS DA VENTILAÇÃO PROTETORA _____

Após as primeiras publicações dos benefícios da ventilação pulmonar protetora nas situações de LPA, muitas unidades de tratamento intensivo adotaram as estratégias já empregadas pelos anesthesiologistas nas salas cirúrgicas.²⁶ As explicações fisiológicas inalteraram-se até o momento. Os dados mostraram que o uso de baixo VC, além de seguro, pode potencialmente reduzir a morbidade pós-operatória, espe-

cialmente em procedimentos de longa duração.^{25,27-30} Esses mesmos benefícios também foram observados em procedimentos curtos.^{27,30}

Mesmo que o uso de baixo VC possa conduzir a hipóxia e atelectasias, como descrito por Bendixen¹, a rotineira aplicação de PEEP previne essas consequências⁵³. Apesar de o valor ideal de PEEP ainda ser controverso, tem sido demonstrado que o valor zero está associado a hipoxemia, infecções e aumento de internação hospitalar^{51, 53}. Esses mesmos trabalhos sugerem utilizar 5 a 12 cmH₂O como PEEP a fim de prevenir e mesmo reverter esses fenômenos.^{52,53}

Altos valores de FiO₂, acima de 0,6, podem ser prejudiciais em situações de LPA, devido ao estresse oxidativo e à atelectasia por desnitração.⁵⁴

As evidências apresentadas até aqui comprovam que 6-8 mL.kg⁻¹ de peso corporal associados a pelo menos 5 cmH₂O, limitados a 12 cmH₂O, como PEEP, são formas seguras e promovem benefícios durante a VM.

REFERÊNCIAS

- Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anaesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med*. 1963; 269:991-6.
- Webb H, Tierney D. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974; 110(5):556-65.
- Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132(4):880-4.
- Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(1):294-323.
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342(18):1334-49.
- Slinger P, Kilpatrick B. Perioperative lung protective strategies in cardiothoracic anesthesia. *Anesthesiol Clin*. 2012; 30(4):607-28.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, 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(6):347-54.
- Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med*. 2009; 151(8):566-76.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Survivingsepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36(1):296-327.
- Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS: a state-of-the-art review. *Chest*. 2007 Mar; 131(3):921-9.
- Villar J, Slutsky AS. Is acute respiratory distress syndrome an iatrogenic disease? *Crit Care*. 2010; 14(1):120-1.
- Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004; 32(9):1817-24.
- Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2005; 31(7):922-6.
- Bouadma L, Schortgen F, Ricard JD, Martet G, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilation strategy affects cytokine release after mesenteric ischemia-reperfusion in rats. *Crit Care Med*. 2004; 32(7):1563-9.
- Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology*. 2000; 93(6):1413-7.
- Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000; 14(5):514-8.
- Koner O, Celebi S, Balci H, Cetin G, Karaoglu K, Cakar N. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med*. 2004; 30(4):620-6.
- Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callsen E, Ottersbach G, Fischer M, et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg*. 2004; 98(3):775-81.
- Schilling T, Kozian A, Huth C, Bühling F, Kretzschmar M, Welte T, et al. Mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg*. 2005; 101(4):957-65.
- Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G, Menzenbach J, Zinserling J, Ernst M, et al. Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2005; 31(10):1379-87.
- Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, Dekker R, Mekel J, Feelders R, et al. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28(6):889-95.
- Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, Ranieri VM. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 130(2):378-83.
- Fernandez-Perez ER, Keegan MT, Brown DR, Hubmayr RD, Gajic O. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology*. 2006; 105(1):14-8.
- Choi G, Wolthuis EK, Bresser P, Levi M, van der Poll T, Dzoljic M, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology*. 2006; 105(4):689-95.

25. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papazian L, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology*. 2006 Nov; 105(5):911-9.
26. Licker M, Diaper J, Villiger Y, Spiliopoulos A, Licker V, Robert J, Tschopp JM. Impact of intraoperative lung-protective interventions in patients undergoing lung cancer surgery. *Crit Care*. 2009; 13(2):R41.
27. Weingarten TN, Whalen FX, Warner DO, Gajic O, Schears GJ, Snyder MR, et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2010; 104(1):16-22.
28. Yang M, Ahn HJ, Kim K, Kim JA, Yi CA, Kim MJ, et al. Does a protective ventilation strategy reduce the risk of pulmonary complications after lung cancer surgery? A randomized controlled trial. *Chest*. 2011; 139(3):530-7.
29. Sundar S, Novack V, Jervis K, Bender SP, Lerner A, Panzicas P, et al. Influence of low pulmonary immune effects of tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*. 2011; 114(5):1102-10.
30. Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussi eres J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2012; 116(5):1072-82.
31. Lee PG, Helmsmoortel CM, Cohn SM, Fink MP. Are low tidal volumes safe? *Chest*. 1990; 97(2):430-4.
32. Treschan TA, Kaisers W, Schaefer MS, Bastin B, Schmalz U, Wania V, et al. Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function. *Br J Anaesth*. 2012; 109(2):263-71.
33. Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Medicine*. 2011; 37(1):46-51.
34. Mancebo J, Fernandez 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.
35. Seiberlich E, Santana JA, Chaves RA. Ventila o Mec nica Protetora: Por Que Utilizar? *Rev Bras Anesthesiol*. 2011; 61(5):659-67.
36. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2(7511):319-23.
37. 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):818-24.
38. Slinger P. Are lung-protective ventilation strategies worth the effort? *South Afr J Anaesth Analg*. 2013; 19(1):42-50.
39. Slinger P, Kilpatrick B. Perioperative lung protective strategies anaesthesia. *Br J Anaesthesia*. 2010; 105(S1):i108-16.
40. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Marret E, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013; 369(5):428-37.
41. Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, Gajic O. What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology*. 2007; 106(6):1226-31.
42. Szakmany T, Miranda R. Lung protective ventilation strategies in routine anaesthetic practice : ready for prime time? *OA Anaesth*. 2013; 1(1):1-6.
43. 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(1):54-61.
44. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2000; 284(1):43-4.
45. Kilpatrick B, Slinger P. Lung protective strategies in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2010; 105:108-16.
46. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrave D, Friedman G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care*. 2010; 14(2):R39.
47. Slinger P, Kilpatrick B. Perioperative lung protective strategies in cardiothoracic anesthesia. *Anesthesiol Clin*. 2012; 30(4):607-28.
48. 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; 342:1301-8.
49. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 351:327-36.
50. Michelet P, D' Journo XB, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papazian L, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: A randomized controlled study. *Anesthesiology*. 2006; 105:911-9.
51. Futier E, Constantin JM. A trial of intraoperative Low-Tidal-Volume Ventilation on Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 2013; 369(5):428-37.
52. Lellouche F, Lipes J. Prophylactic protective ventilation: lower tidal volumes for all critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2013; 39(1):6-15.
53. Aldenkort M, Lysakovski C, Elia N, Brochard L, Tram r MR. Ventilation strategies in obese patients undergoing surgery: a quantitative systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2012; 109(4):493-502.
54. D ry R, Pelletier J, Jacques A, Clavet M, Houde J. Alveolar collapse induced by denitrogenation. *Can Anaesth Soc J*. 1965; 12(6):531-57.