

Artigo original

Diferenças entre as Formas Pulmonares e Extrapulmonares da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Comparison Between Pulmonary and Extrapulmonary Forms of Acute Respiratory Distress Syndrome.

Cristiane S. N. B. Garcia¹, Paolo Pelosi².

RESUMO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) pode ser causada por uma lesão direta (pulmonar) e/ou indireta (extrapulmonar) ao parênquima pulmonar. O presente estudo teve como objetivo apresentar uma revisão das principais diferenças entre a SDRA pulmonar e a SDRA extrapulmonar, discutindo os aspectos morfofuncionais e a resposta às diferentes estratégias terapêuticas. Esta revisão teve como base uma pesquisa bibliográfica sistemática de artigos clínicos e experimentais sobre a SDRA incluídos nas bases de dados Medline e SciELO.

Com base em estudos experimentais, pode-se afirmar que a SDRA pulmonar e a SDRA extrapulmonar não são idênticas no que diz respeito a fisiopatologia, morfologia, mecânica respiratória e resposta às estratégias terapêuticas ventilatórias (pressão expiratória final positiva, manobras de recrutamento e posicionamento) e farmacológicas. Entretanto, os resultados dos estudos clínicos são contraditórios. Isso pode ser atribuído à dificuldade de se classificar a SDRA em pulmonar ou extrapulmonar, à coexistência de mais de um tipo de insulto, assim como a diferenças em relação à fase e à gravidade da SDRA nos pacientes. Concluindo, os pacientes com SDRA pulmonar e SDRA extrapulmonar, embora sejam portadores de síndromes diferentes, continuam sendo tratados da mesma forma.

Considera-se fundamental uma melhor compreensão acerca da SDRA para melhor direcionar as estratégias terapêuticas.

Descritores: síndrome do desconforto respiratório do adulto/fisiopatologia; síndrome do desconforto respiratório do adulto/terapia; mecânica respiratória.

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is caused by injury to the lung parenchyma that can be either direct (pulmonary) or indirect (extrapulmonary). In this review, our aim was to present the main differences between pulmonary ARDS and extrapulmonary ARDS, discussing the morphofunctional aspects and responses to various therapeutic strategies.

We performed a systematic search of the literature, limited to experimental and clinical studies of ARDS in the Medline and SciELO databases. The findings of experimental studies show that pulmonary ARDS and extrapulmonary ARDS differ in terms of pathophysiology, morphology, and respiratory mechanics, as well as in their responses to treatment involving ventilatory strategies (positive end-expiratory pressure, recruitment maneuvers, and positioning) and pharmacological strategies. However, the results of clinical studies are contradictory. This can be attributed to the difficulty in classifying ARDS as pulmonary or extrapulmonary and to the coexistence of more than one type of insult, as well as to differences among patient samples regarding the stage and severity of ARDS.

Although pulmonary ARDS and extrapulmonary ARDS are different syndromes, they continue to be treated equally. It is essential to gain a better knowledge of ARDS in order to develop therapeutic strategies that are more targeted.

Keywords: respiratory distress syndrome, adult/physiopathology; respiratory distress syndrome, adult/therapy; respiratory mechanics.

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

2. Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate, Università degli Studi di Genova, Genova, Itália.

Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência, Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ); e Instituto do Milênio-Inovação e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos (IM-INOFAR).

Endereço para correspondência: Cristiane Sousa Nascimento Baez Garcia. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ, Centro de Ciências da Saúde. Avenida Carlos Chagas Filho, s/n, Bloco G-014, Cidade Universitária, Ilha do Fundão. CEP: 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: +55 21 2562-6530. Fax: +55 21 2280-8193. E-mail: crisbaezgarcia@gmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a forma mais grave da lesão pulmonar aguda (LPA), é normalmente descrita como uma resposta estereotipada à lesão pulmonar, com transição do dano alvéolo-capilar para uma fase fibroproliferativa (1). Várias condições clínicas e cirúrgicas podem acarretar o desenvolvimento da LPA/SDRA (Quadro 1), existindo duas vias patogênicas: a pulmonar, que acomete diretamente o parênquima pulmonar, e a extrapulmonar, que resulta de uma resposta inflamatória sistêmica (2). Independentemente do insulto primário, a maioria dos pacientes com LPA/SDRA sobrevive à fase aguda, evoluindo para o reparo da lesão ou para o desenvolvimento de fibrose (3). A fibrose pulmonar foi encontrada em 55% dos óbitos (4), sugerindo que o reparo desorganizado pode contribuir para a taxa de mortalidade da LPA/SDRA, que perdura alta, de 35-40% (5).

Quadro 1 - Principais causas de LPA/SDRA de etiologias pulmonar e extrapulmonar.

LPA/SDRA Pulmonar	LPA/SDRA Extrapulmonar
Mais Frequentes	
Pneumonia	Sepse
Aspiração de conteúdo gástrico	Trauma não torácico grave com choque e transfusões múltiplas
Menos Frequentes	
Quase afogamento	Hipertransfusão para reanimação de emergência
Contusão pulmonar	<i>Bypass</i> cardiopulmonar
Embolia gordurosa	Overdose de drogas
Inalação tóxica	Pancreatite aguda
Edema pulmonar de reperfusão	Coagulação intravascular difusa

O presente estudo teve como objetivo apresentar uma revisão crítica das diferenças entre LPA/SDRA pulmonar e LPA/SDRA extrapulmonar, discutindo a fisiopatologia, os aspectos morfológicos e funcionais, assim como a resposta às principais estratégias terapêuticas ventilatórias e farmacológicas.

EPIDEMIOLOGIA

A LPA/SDRA é um problema de saúde pública mundial. Segundo Phua et al., a mortalidade de LPA/SDRA não diminuiu substancialmente desde a publicação do consenso em 1994 (5). Deve-se esperar uma taxa de mortalidade de 40-45% para estudos observacionais prospectivos e de 35-40% para estudos clínicos controlados e randomizados (5).

Diversos estudos clínicos tentaram demonstrar diferenças epidemiológicas entre a LPA/SDRA de etio-

logias pulmonar e extrapulmonar, bem como correlacionar o insulto primário com o prognóstico dos pacientes. A maioria dos estudos demonstrou uma maior prevalência de LPA/SDRA pulmonar (6-8). Suntharalingam et al. (9) demonstraram uma maior mortalidade na LPA/SDRA pulmonar. Eisner et al. (10), entretanto, não encontraram diferenças entre a LPA/SDRA de etiologias pulmonar e extrapulmonar no que concerne a incidência e a mortalidade.

FISIOPATOLOGIA

Na LPA/SDRA pulmonar, a primeira estrutura lesada é o epitélio alveolar, e as alterações patológicas ocorrem principalmente no espaço intra-alveolar, com preenchimento alveolar por edema, fibrina e agregados de neutrófilos. Na LPA/SDRA extrapulmonar, a lesão pulmonar origina-se da ação de mediadores inflamatórios liberados a partir de focos extrapulmonares para a circulação sistêmica. Por conseguinte, o primeiro alvo de danos são as células endoteliais pulmonares, com conseqüente aumento da permeabilidade vascular. As principais alterações patológicas do insulto indireto incluem (Figura 1): congestão microvascular e edema intersticial com preservação relativa dos espaços intra-alveolares (11,12).

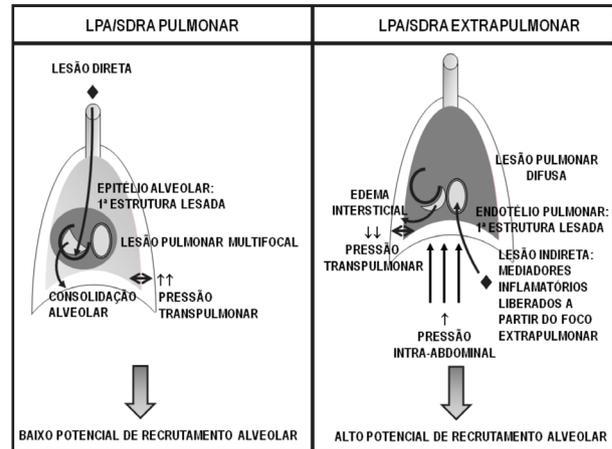


Figura 1 - Fisiopatologia, aspectos morfofuncionais e respostas às estratégias terapêuticas de LPA/SDRA de etiologias pulmonar e extrapulmonar.

Visando uma melhor compreensão acerca da fisiopatologia de LPA/SDRA de etiologias pulmonar e extrapulmonar, Menezes et al. (13) desenvolveram modelos murinos de LPA pulmonar e extrapulmonar respectivamente induzidos pela administração intratraqueal e intraperitoneal de lipopolissacarídeo de *Escherichia coli*, com graus similares de alterações mecânicas na fase aguda. Os autores encontraram uma resposta inflamatória mais pronunciada na lesão direta do que na indireta, a despeito do conteúdo similar de fibras colágenas nos dois modelos (13). Entretanto, esses achados se restringiram à fase aguda da doença. Complementarmente, Santos et al. (14), usando os mesmos modelos experimentais de LPA de etiologias pulmonar

e extrapulmonar, estudaram temporalmente o remodelamento do parênquima pulmonar e demonstraram que as alterações funcionais e o conteúdo de fibras colágenas na fase aguda não podem prever o processo de remodelamento do parênquima pulmonar. Apesar do mesmo grau de alteração funcional e do conteúdo similar de fibras colágenas na fase aguda, o insulto direto ao epitélio pulmonar rendeu também um aumento no número de fibras elásticas, enquanto o insulto indireto por meio da lesão endotelial pulmonar acarretou apenas fibrose, que foi reparada no início do curso da lesão pulmonar (14).

No entanto, fica claro que, independentemente do tipo de insulto primário, os pacientes com LPA/SDRA podem evoluir para o reparo da lesão ou para a fibrogênese (4). Os fatores que determinam se a fibrose pulmonar ou a restauração da arquitetura pulmonar normal ocorrerá na LPA/SDRA não estão completamente elucidados. O epitélio alveolar tem sido descrito como um mediador crítico na fibroproliferação (2,15). Porém, juntamente com o epitélio alveolar, o endotélio pulmonar tem um papel importante na alteração da permeabilidade associada à LPA/SDRA e também pode ser crítico para o remodelamento da membrana alvéolo-capilar (16). Nesse contexto, recentemente, Chao et al. (17) demonstraram, em modelos de LPA extrapulmonar induzidos por lipopolissacarídeo e por ligadura e perfuração do ceco, que, bem como os danos epiteliais e a perpetuação do processo inflamatório, o grau de lesão endotelial pulmonar está relacionado ao aumento no conteúdo de fibras colágenas e elásticas.

ASPECTOS MORFOLÓGICOS

Na LPA/SDRA pulmonar, em função do insulto direto, a alteração do parênquima pulmonar é multifocal. Em contraste, na LPA/SDRA extrapulmonar, o acometimento pulmonar é mais difuso e uniforme devido à distribuição hematogênica dos mediadores inflamatórios. Ademais, com base nos achados de autópsias, pode-se afirmar que há um predomínio de colapso alveolar, exsudato fibrinoso e edema alveolar em pacientes com SDRA pulmonar (14). Por fim, vale ressaltar uma maior quantidade de fibras colágenas no parênquima pulmonar dos pacientes com SDRA pulmonar em comparação com aqueles com SDRA extrapulmonar, sugerindo que o remodelamento da matriz extracelular depende do insulto primário (18).

Alguns estudos sugeriram diferenças morfológicas entre a LPA/SDRA pulmonar e LPA/SDRA extrapulmonar com base na tomografia computadorizada dos pacientes (7,19). Entretanto, nenhuma característica tomográfica parece ser capaz de prever a etiologia da lesão pulmonar. Ademais, os estudos com tomografia computadorizada apresentaram algumas limitações, incluindo o número pequeno de pacientes, a inclusão de pacientes com sepse abdominal e/ou em pós-operatório de cirurgia cardíaca no grupo de LPA/

SDRA extrapulmonar, os quais usualmente cursam com colapso de lobo inferior esquerdo, além da coexistência de lesões diretas e indiretas, tornando o padrão morfológico de difícil interpretação.

ASPECTOS FUNCIONAIS

A mecânica respiratória também difere em função da etiologia da lesão. Segundo o estudo de Gattinoni et al. (6), embora a elastância estática do sistema respiratório fosse similar na LPA/SDRA pulmonar e na LPA/SDRA extrapulmonar, a elastância estática do pulmão era maior na forma pulmonar, enquanto a elastância estática da parede torácica era maior na forma extrapulmonar. Albaiceta et al. (20) também demonstraram o papel da parede torácica na mecânica do sistema respiratório dos pacientes com LPA/SDRA extrapulmonar. Logo, para melhor caracterizar a LPA/SDRA, é fundamental analisar não somente a mecânica do sistema respiratório, mas também os seus componentes: pulmão e parede torácica.

RESPOSTA ÀS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS VENTILATÓRIAS

Estudos recentes têm demonstrado que o volume corrente baixo (6 ml/kg) reduz significativamente a morbidade e a mortalidade em pacientes com LPA/SDRA (21). Tal estratégia ventilatória requer, entretanto, o uso de uma pressão expiratória final positiva de moderada a alta e/ou a sua combinação com a manobra de recrutamento alveolar (22). A manobra de recrutamento alveolar, embora eficaz na melhoria da oxigenação, deve ser considerada de forma individualizada nos pacientes com LPA/SDRA.

Tanto no cenário experimental (23), quanto no clínico (6,24), os efeitos da pressão expiratória final positiva e da manobra de recrutamento alveolar parecem diferir tanto na função quanto na lesão pulmonar em função da doença pulmonar de base. A manobra de recrutamento alveolar tem se mostrado menos eficaz na SDRA pulmonar, caracterizada pela consolidação do tecido pulmonar, do que na SDRA extrapulmonar, na qual o colapso alveolar e o edema intersticial são predominantes (25).

Riva et al. (23) demonstraram, em modelos de LPA de etiologias pulmonar e extrapulmonar com o mesmo grau de comprometimento funcional, que, oferecendo-se o mesmo nível de pressão transpulmonar, a manobra de recrutamento alveolar é mais eficaz em abrir alvéolos colapsados na LPA extrapulmonar do que na LPA pulmonar, melhorando assim a mecânica pulmonar e a oxigenação, com danos limitados ao epitélio alveolar. Adicionalmente, na LPA pulmonar, a manobra de recrutamento alveolar resultou em maior expressão de RNA para pró-colágeno tipo III do que na LPA extrapulmonar. Estes achados confirmam que essa manobra de recrutamento pode agir diferentemente em função da etiologia da lesão.

Recentemente, Santiago et al. (26) demonstraram experimentalmente a ocorrência de interação entre a presença ou não de edema alveolar e a resposta à manobra de recrutamento alveolar. Na presença de edema alveolar, a manobra de recrutamento alveolar parece promover um aumento modesto, mas consistente, do estresse alveolar e da resposta inflamatória e fibrogênica, piorando a função pulmonar e potencializando a lesão do epitélio alveolar. Silva et al. (27) corroboraram esses achados. Ao avaliarem a interação entre a volemia e a manobra de recrutamento alveolar em um modelo experimental de LPA induzida por sepse, os autores observaram que os animais com hipervolemia apresentaram aumento do edema e do colapso alveolares com piora da oxigenação e da elastância estática pulmonar, além de maior dano endotelial e expressão de RNA mensageiro para interleucina-6, *vascular cell adhesion molecule-1*, e *intercellular adhesion molecule-1* no tecido pulmonar e, quando submetidos a manobras de recrutamento alveolar, houve aumento da lesão pulmonar e da resposta inflamatória e fibrogênica. Certamente, os dados experimentais não devem ser diretamente extrapolados para o cenário clínico, mas podem ser extremamente úteis para se desenhar estudos clínicos apropriados.

Ademais, o manejo ventilatório dos pacientes com LPA/SDRA pulmonar ou extrapulmonar deve ser ajustado individualmente. Conforme supracitado, a despeito da mecânica do sistema respiratório não diferir em função da etiologia da lesão, a elastância estática do pulmão é maior na LPA/SDRA pulmonar (6), enquanto a elastância estática da parede torácica é mais elevada na LPA/SDRA extrapulmonar (6,20). Em uma revisão recente, Pelosi et al. (28) discutiram os efeitos da pressão intra-abdominal na mecânica da parede torácica na LPA/SDRA. A força de distensão dos pulmões é a pressão transpulmonar — pressão alveolar menos pressão pleural — que depende da pressão aplicada na abertura das vias aéreas e da relação entre a elastância do pulmão e a da parede torácica. Isso significa que a mesma pressão aplicada na abertura das vias aéreas pode resultar em menor pressão transpulmonar, maior pressão pleural, menor distensão pulmonar e maiores repercussões hemodinâmicas se a elastância da parede torácica estiver alta ao invés de baixa. Logo, as pressões de platô abaixo de 30 cmH₂O, que são geralmente consideradas 'seguras', podem causar hipoventilação em pacientes com hipertensão intra-

-abdominal ou causar hiperdistensão no pulmão de pacientes com atelectasias, gerando lesão associada à ventilação mecânica.

Por fim, nos últimos anos, a posição prona tem sido cada vez mais utilizada no tratamento de pacientes com LPA/SDRA, e essa vem sendo considerada um método simples e seguro para melhorar a oxigenação. A resposta à posição prona também parece diferir em função da etiologia da lesão pulmonar. O posicionamento em decúbito ventral (posição prona) proporciona uma melhora da oxigenação de maior intensidade na LPA/SDRA pulmonar do que na extrapulmonar (29).

RESPOSTA ÀS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS

O uso de corticosteroides tem sido proposto no tratamento da LPA/SDRA devido às suas propriedades anti-inflamatórias e aos seus efeitos potenciais sobre o remodelamento. No que tange à resposta à terapia com corticosteroides, a LPA/SDRA pulmonar e a LPA/SDRA extrapulmonar também parecem diferir. Nesse contexto, Leite-Junior et al. (30) analisaram o papel da metilprednisolona em modelos de LPA de etiologias pulmonar e extrapulmonar e constataram que o corticosteroide é eficaz para inibir a fibrogênese independentemente da etiologia da LPA, mas sua capacidade de atenuar a resposta inflamatória e as alterações mecânicas pulmonares varia de acordo com a causa da LPA. A administração precoce de metilprednisolona em baixas doses atenuou as respostas inflamatórias e as alterações mecânicas pulmonares na LPA pulmonar, mas não na LPA extrapulmonar, embora tenha inibido a fibrogênese independentemente da etiologia da LPA. Logo, sugere-se que a etiologia da LPA pode desempenhar um papel relevante na determinação da resposta fisiológica à terapia com corticosteroides na LPA/SDRA.

CONCLUSÕES

A LPA/SDRA pulmonar e a LPA/SDRA extrapulmonar apresentam diferentes fisiopatologias e aspectos morfofuncionais e respondem diferentemente às estratégias terapêuticas ventilatórias e farmacológicas. No entanto, todos os pacientes são similarmente tratados. Para aperfeiçoar o manuseio clínico e aumentar a sobrevivência dos pacientes com LPA/SDRA, talvez seja necessário distinguir não somente entre LPA/SDRA pulmonar e LPA/SDRA extrapulmonar, mas também entre as diferentes etiologias de LPA/SDRA.

REFERÊNCIAS:

1. Dos Santos CC. Advances in mechanisms of repair and remodelling in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2008; 34(4):619-30.
2. Rocco PR, Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14(1):50-5.
3. Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75(12):730-40.
4. Martin C, Papazian L, Payan MJ, Saux P, Gouin F. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1995; 107(1):196-200.
5. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic

- review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(3):220-7.
6. 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(1):3-11.
 7. Desai SR, Wells AU, Suntharalingam G, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. *Radiology.* 2001; 218(3):689-93.
 8. Takeda S, Ishizaka A, Fujino Y, Fukuoka T, Nagano O, Yamada Y, et al. Time to change diagnostic criteria of ARDS: towards the disease entity-based subgrouping. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005; 18(2):115-9.
 9. Suntharalingam G, Regan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Influence of direct and indirect etiology on acute outcome and 6-month functional recovery in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2001; 29(3):562-6.
 10. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(2):231-6.
 11. Hoelz C, Negri EM, Lichtenfels AJ, Conceição GM, Barbas CS, Saldiva PH, et al. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary ARDS. A preliminary study in autopsies. *Pathol Res Pract.* 2001; 197(8):521-30.
 12. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl.* 2003; 42:48s-56s.
 13. Menezes SL, Bozza PT, Neto HC, Laranjeira AP, Negri EM, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. *J Appl Physiol.* 2005; 98(5):1777-83.
 14. Santos FB, Nagato LK, Boechem NM, Negri EM, Guimarães A, Capelozzi VL, et al. Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. *J Appl Physiol.* 2006; 100(1):98-106.
 15. Gropper MA, Wiener-Kronish J. The epithelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14(1):11-5.
 16. Maniatis NA, Orfanos SE. The endothelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14(1):22-30.
 17. Chao MC, Garcia CS, de Oliveira MB, Santos RS, Lucas IH, Silva PL, et al. Degree of endothelium injury promotes fibroelastogenesis in experimental acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010; 173(2):179-88.
 18. Negri EM, Hoelz C, Barbas CS, Montes GS, Saldiva PH, Capelozzi VL. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS. An autopsy study of collagen-elastic system fibers. *Pathol Res Pract.* 2002; 198(5):355-61.
 19. Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L, et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology.* 1999; 213(2):545-52.
 20. Albaiceta GM, Taboada F, Parra D, Blanco A, Escudero D, Otero J. Differences in the deflation limb of the pressure-volume curves in acute respiratory distress syndrome from pulmonary and extrapulmonary origin. *Intensive Care Med.* 2003; 29(11):1943-9.
 21. 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.
 22. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(6):637-45.
 23. Riva DR, Oliveira MB, Rzezinski AF, Rangel G, Capelozzi VL, Zin WA, Morales MM, Pelosi P, Rocco PR. Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury. *Crit Care Med.* 2008; 36(6):1900-8.
 24. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(3):872-80.
 25. Rocco PR, Pelosi P, de Abreu MG. Pros and cons of recruitment maneuvers in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med.* 2010 Aug;4(4):479-89.
 26. Santiago VR, Rzezinski AF, Nardelli LM, Silva JD, Garcia CS, Maron-Gutierrez T, et al. Recruitment maneuver in experimental acute lung injury: the role of alveolar collapse and edema. *Crit Care Med.* 2010; 38(11):2207-14.
 27. Silva PL, Cruz FF, Fujisaki LC, Oliveira GP, Samary CS, Ornellas DS, et al. Hypervolemia induces and potentiates lung damage after recruitment maneuver in a model of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care.* 2010; 14(3):R114.
 28. Pelosi P, Luecke T, Rocco PR. Chest wall mechanics and abdominal pressure during general anaesthesia in normal and obese individuals and in acute lung injury. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(1):72-9.
 29. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J.* 2002; 20(4):1017-28.
 30. Leite-Junior JH, Garcia CS, Souza-Fernandes AB, Silva PL, Ornellas DS, Laranjeira AP, et al. Methylprednisolone improves lung mechanics and reduces the inflammatory response in pulmonary but not in extrapulmonary mild acute lung injury in mice. *Crit Care Med.* 2008; 36(9):2621-8.