

Artigo original

Manobras de recrutamento: prós e contras

Recruitment maneuvers: pros and cons

Raquel S. Santos¹, Pedro L. Silva¹

RESUMO

Apesar dos avanços nos cuidados gerais da terapia intensiva, a taxa de mortalidade de pacientes criticamente enfermos internados em unidade de terapia intensiva permanece elevada. Visando melhorar o manejo ventilatório desses pacientes, a aplicação de manobras de recrutamento (MRs) tem sido proposta com o objetivo de abrir as unidades alveolares colapsadas. O objetivo do presente artigo foi descrever e discutir os tipos de MRs, assim como os fatores que influenciam sua eficácia.

A MR mais comumente utilizada é a insuflação sustentada, que pode resultar em efeitos hemodinâmicos adversos e estresse alveolar. Tais efeitos podem ser minimizados pela aplicação de novas estratégias, como insuflação gradual, suspiro e ventilação variável. Entretanto, a etiologia e a gravidade da lesão pulmonar e o posicionamento do paciente podem influenciar a resposta funcional à aplicação das mesmas.

A eficácia da MR está relacionada à aquisição de ventilação homogênea, com menor expressão de mediadores inflamatórios e fibrogênicos. Além disso, seu efeito benéfico está associado à aplicação de adequada pressão expiratória final positiva. Portanto, a MR ideal seria aquela que garantisse menores efeitos hemodinâmicos e biológicos e que melhorasse o prognóstico de pacientes com lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo.

Descritores: Lesão pulmonar aguda; Respiração com pressão positiva; Síndrome do desconforto respiratório agudo.

ABSTRACT

Despite advances in intensive care, mortality rates remain high among critically ill intensive care unit patients. In order to improve the ventilatory management of these patients, recruitment maneuvers (RMs) have been proposed as a means of opening collapsed alveoli, as well as providing ventilation that is more homogeneous. The aim of this study was to describe and discuss the various types of RMs and the factors that affect their efficacy.

The most commonly used RM is sustained inflation, which can result in hemodynamic side effects and alveolar stress. These complications can be minimized by newly proposed strategies, which include gradual inflation, sigh, and variable ventilation. However, the functional response to the application of RMs can be influenced by the etiology and severity of the lung injury, as well as by the positioning of the patient.

An efficacious RM promotes homogeneous ventilation, with lower expression of the markers of inflammation and fibrosis. In additions, the beneficial effects of RMs are achieved if an appropriate level of positive end-expiratory pressure is applied. Therefore, the ideal RM should promote fewer hemodynamic and biological effects and should improve the prognosis of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.

Keywords: Acute lung injury; Positive-pressure respiration; Acute respiratory distress syndrome.

1. 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 qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Raquel Souza Santos. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Avenida Carlos Chagas Filho, s/n, Bloco G-014, Ilha do Fundão. CEP: 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 2562-6530. Fax: 55 21 2280-8193. E-mail: raquelsantos@biof.ufrj.br.

INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica (VM) é um método de suporte de vida utilizado em pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada. O principal objetivo da VM consiste em corrigir a hipoxemia grave e a acidose respiratória associada à hipercapnia, bem como evitar fadiga da musculatura respiratória e permitir a aplicação de terapêuticas específicas (1). Nesse contexto, a aplicação de manobras de recrutamento (MR) tem sido proposta com o objetivo de abrir as unidades alveolares colapsadas e melhorar a oxigenação na lesão pulmonar aguda (LPA)/síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), como previamente descrito (2). Dentre as indicações da MR, a aplicação de tal manobra é justificada na SDRA tanto pela sua fisiopatologia, quanto pela mortalidade, que permanece elevada nas unidades de terapia intensiva (3). Sendo assim, o presente artigo, aborda a aplicação das MRs na LPA/SDRA.

O uso da estratégia ventilatória protetora na LPA/SDRA, caracterizada pela aplicação de baixo volume corrente (V_T), resulta em redução da lesão dos pulmões e de órgãos distais (4). Embora o uso de baixos V_T seja benéfico, sua redução pode causar desrecrutamento alveolar e abertura e fechamento cíclicos de unidades alveolares e de pequenas vias aéreas, resultando em lesão pulmonar induzida/associada à VM (LPIVM/LPAVM). Para que tal benefício seja mantido, é necessária a aplicação de adequada *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão positiva expiratória final positiva) após a MR (5).

Em condições fisiológicas, o centro respiratório envia eferências aos músculos respiratórios, para que esses, a partir de uma contração muscular, promovam suspiro. Assim, há a possibilidade de abertura do colapso alveolar presente na base pulmonar devido à ação de forças gravitacionais (6). Similarmente, a MR é preconizada para pacientes com LPA/SDRA. A MR está relacionada ao aumento do volume expiratório final, assim como a melhora da troca gasosa e da mecânica pulmonar (7). Entretanto, tais efeitos benéficos podem ser transitórios ou duradouros dependendo do tipo de MR. Ademais, outro fator que está associado à manutenção dos efeitos benéficos dos parâmetros funcionais é a titulação da PEEP após a aplicação da MR (5). Essa conduta é capaz de manter as unidades alveolares estáveis, pois evita o recrutamento/desrecrutamento cíclicos, processo denominado estresse de cisalhamento.

Além do tipo de MR e de PEEP aplicadas, há fatores que devem ser considerados no momento de eleger a MR a ser utilizada, tais como etiologia, fase e gravidade da LPA/SDRA, perfusão pulmonar, drogas administradas, estratégia ventilatória e posicionamento do paciente (7,8). Nesse contexto, o objetivo da presente revisão foi descrever e discutir os diferentes tipos de MR, assim como os fatores que influenciam sua eficácia.

TIPOS DE MANOBRA DE RECRUTAMENTO

Insuflação sustentada

A insuflação sustentada é a manobra de recrutamento mais comumente utilizada (7), caracterizada por um aumento abrupto da pressão de via aérea para 40 cmH₂O que pode perdurar por até 40 s (Figura 1). Essa manobra tem demonstrado melhora da oxigenação e da mecânica pulmonar (9,10), sendo associada à redução da atelectasia pulmonar (11). Entretanto, outros estudos questionam os efeitos da insuflação sustentada, como a redução da oxigenação devido à redistribuição do fluxo sanguíneo para áreas pulmonares não ventiladas, efeitos hemodinâmicos adversos, aumento do espaço morto alveolar (regiões ventiladas e não perfundidas) e risco de barotrauma/volutrauma (12-14). Além disso, a insuflação sustentada pode contribuir para LPIVM/LPAVM, favorecendo a liberação de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea (15).

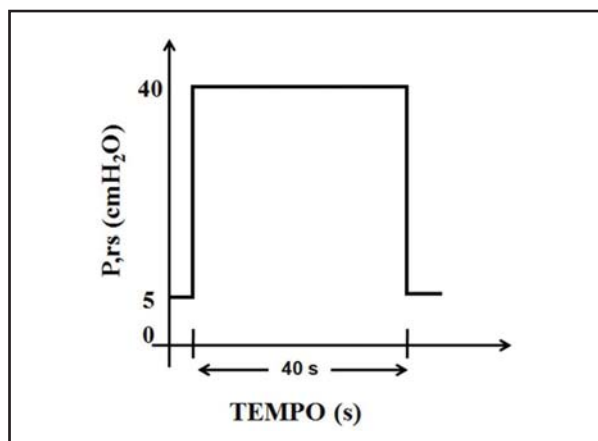


Figura 1 - Relação entre pressão do sistema respiratório (P_{rs}) e tempo com manobra de recrutamento com insuflação sustentada. A insuflação sustentada consiste na aplicação de pressão de via aérea de 40 cmH₂O durante 40 s.

Buscando minimizar tais efeitos adversos, outros tipos de MR e de estratégias ventilatórias têm sido desenvolvidos e avaliados. Nesse contexto, destacam-se a insuflação gradual, limitando a pressão de via aérea máxima, os suspiros intermitentes e a ventilação variável.

Insuflação gradual

O objetivo da MR é a obtenção do melhor efeito fisiológico (mecânica pulmonar e oxigenação periférica), conjugado à menor influência na hemodinâmica (redução do débito cardíaco), assim como na redução de efeitos biológicos. Nesse contexto, acredita-se que uma manobra que promova insuflação gradual resulte em uma ventilação mais homogênea do parênquima pulmonar sem induzir efeitos adversos (16). Diversos estudos demonstram melhora da mecânica pulmonar, redução da expressão de mediadores inflamatórios e fibrogênicos e apoptose de células pulmonares, assim como redução de eventos negativos relacionados à hemodinâmica com a aplicação da MR com insuflação gradual (9, 10,13).

Riva et al. compararam os efeitos da insuflação sustentada com pressão positiva contínua nas vias aéreas de 40 cmH₂O por 40 s (Figura 1) com o aumento progressivo da pressão de vias aéreas até 40 cmH₂O por 40 s (Figura 2) em um modelo de LPA. Demonstrou-se que a manobra com aumento progressivo da pressão de vias aéreas melhorou a mecânica pulmonar, causando menor estresse alveolar por minimizar a expressão de pró-colágeno do tipo III (9). Recentemente, Silva et al. demonstraram melhora da função pulmonar associada a menor efeito biológico no tecido pulmonar com a MR caracterizada pelo aumento gradual da PEEP (Figura 3) comparado à MR de insuflação sustentada (10). Entre outras MRs propostas alternativamente à aplicação da insuflação sustentada, as manobras com aumento progressivo da pressão de vias aéreas/PEEP podem diferir daquela em relação ao tempo de aplicação e à pressão média de vias aéreas. Adicionalmente, o aumento gradual da pressão de vias aéreas associado a fluxos inspiratórios lentos pode prevenir o estresse de cisalhamento e resposta inflamatória e fibrogênica, minimizando, conseqüentemente, a LPI-VM/LPAVM (17).

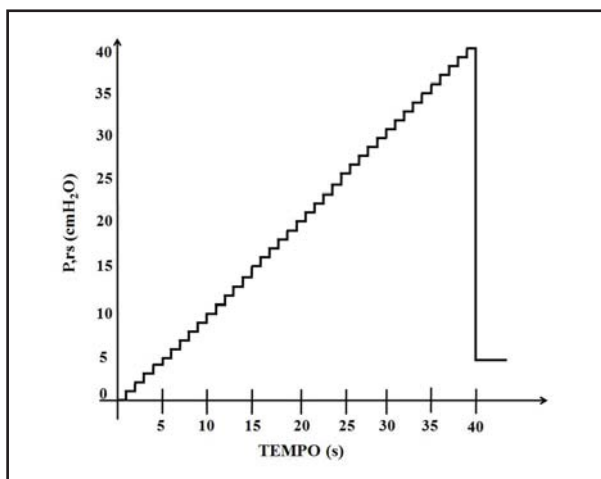


Figura 2 - Relação entre pressão do sistema respiratório (P_{rs}) e tempo com manobra de recrutamento com aumento progressivo na pressão de via aérea em uma taxa de aumento de 1 cmH₂O/s, atingindo 40 cmH₂O em 40 s.

As unidades alveolares apresentam diferentes constantes de tempo, logo tempos distintos são necessários para que a pressão crítica de abertura seja alcançada a fim de abrir cada unidade alveolar (18). Portanto, a MR é considerada eficaz quando a pressão de vias aéreas ultrapassa a pressão crítica de abertura de pequenas vias aéreas (19). Nesse contexto, a MR caracterizada pelo aumento gradual da pressão de vias aéreas pode favorecer uma melhor distribuição da pressão através do parênquima pulmonar, efetivando a troca gasosa e reduzindo o estresse pulmonar.

Outras manobras utilizando o conceito de aumento de pressão gradual têm sido reportadas: aumento progressivo da PEEP e pressão de pico, atingindo 45

e 60 cmH₂O, respectivamente, mantendo a diferença de pressão constante (20); MR com PEEP constante e aumento progressivo da diferença de pressão (21); e aumento da PEEP até 15 cmH₂O e realização de duas pausas inspiratórias de 7 s/min, durante 15 min (13). Recentemente, Hodgson et al. demonstraram melhora da complacência pulmonar, da oxigenação e no padrão radiográfico torácico após a aplicação de MR com insuflação gradual em pacientes com LPA em fase precoce (22). Entretanto, Morán et al. relataram que a MR com insuflação gradual pode cursar com resposta heterogênea no que tange a oxigenação e mecânica respiratória, associada a efeitos hemodinâmicos adversos em pacientes na fase precoce da LPA/SDRA (23). Todavia, permanece exíguo o impacto da aplicação de MR com insuflação gradual na mortalidade de pacientes com LPA/SDRA.

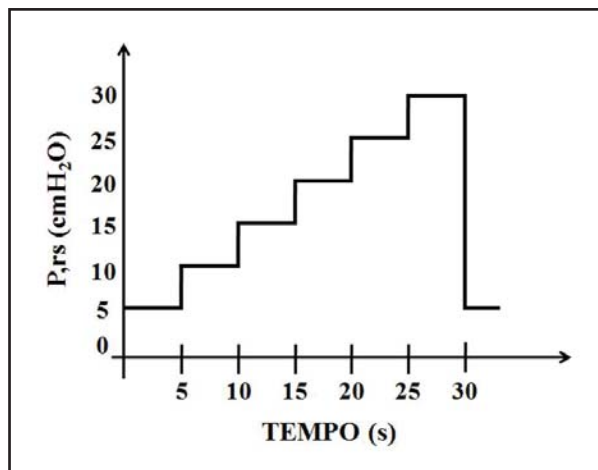


Figura 3 - Relação entre pressão do sistema respiratório (P_{rs}) e tempo com manobra de recrutamento com aumento gradual na pressão de via aérea em 5 cmH₂O a cada 5 s, alcançando 30 cmH₂O em 30 s.

Suspiro

O suspiro consiste na aplicação de elevada pressão de via aérea por um período curto em uma determinada frequência, como pode ser visto na Figura 4 (8), diferindo, portanto, da aplicação da insuflação sustentada. Sabe-se do efeito benéfico do suspiro na oxigenação e mecânica pulmonar; entretanto, esse parece ser pouco duradouro (7). Recentemente, Steimback et al. demonstraram, em um estudo experimental de LPA/SDRA, melhora da oxigenação e da elastância pulmonar, associada à redução do colapso alveolar. No entanto, o efeito benéfico do suspiro parece depender da frequência em que essa manobra é aplicada, visto que, em alta frequência (3 suspiros/min) e pressão elevada (40 cmH₂O), gerou aumento da expressão de RNAm para pró-colágeno tipo III e comprometimento de órgãos periféricos. A redução da frequência do suspiro para 10 suspiros/h apresentou efeitos benéficos sem causar aumento da expressão de RNAm para pró-colágeno tipo III e apoptose celular, demonstrando ser uma estratégia eficaz em otimizar a troca gasosa e a mecânica pulmonar (24).

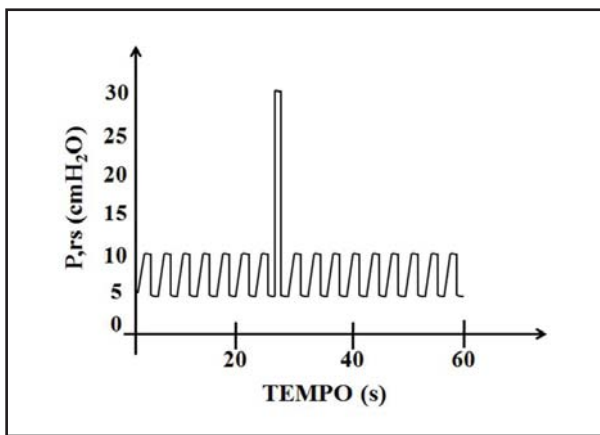


Figura 4 - Relação entre pressão do sistema respiratório ($P_{r,s}$) e tempo com manobra de recrutamento do tipo suspiro. O suspiro consiste no aumento abrupto e curto da $P_{r,s}$ em uma determinada frequência, sendo intercalada com ciclos respiratórios basais. Neste gráfico, demonstra-se a aplicação de um 1 suspiro de 30 cmH_2O em 1 min.

Ventilação variável

A ventilação variável é uma nova estratégia ventilatória, caracterizada por alterações do V_T ciclo a ciclo respiratório, mimetizando a respiração espontânea em indivíduos normais. Essas alterações no V_T são geralmente acompanhadas por alteração da frequência respiratória com a finalidade de manter o volume minuto constante. A ventilação variável tem demonstrado melhora da oxigenação e na mecânica respiratória, bem como redução do dano alveolar difuso na LPA/SDRA experimental (25).

Evidências sugerem que a ventilação variável é mais eficaz em recrutar o pulmão comparada a MR tradicionalmente utilizada. Thammanomai et al. demonstraram que a ventilação variável aumentou o grau de recrutamento alveolar, melhorou a oxigenação e reduziu a liberação de mediadores inflamatórios em modelo de LPA (26). Recentemente, Spieth et al. relataram melhor grau de oxigenação quando a insuflação sustentada foi conjugada à ventilação variável (25). Adicionalmente, houve redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar para áreas normalmente aeradas, assim como redução do dano alveolar difuso, quando associou-se a ventilação variável à estratégia ventilatória protetora (25).

Embora haja evidências dos efeitos benéficos da ventilação variável no recrutamento, esse mecanismo não é observado durante a ventilação assistida. Na LPA experimental, a ventilação com pressão de suporte melhora a oxigenação (27), mas esse efeito relaciona-se principalmente à menor pressão média de vias aéreas e à redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, não estando associado ao recrutamento.

FATORES RELACIONADOS ÀS MRS

Diferentes fatores podem influenciar a resposta à MR, dentre os quais se destacam a etiologia, a fase e a gravidade da lesão, assim como o posicionamento do paciente.

O resultado da MR está diretamente relacionado à estrutura primeiramente acometida pela lesão pulmonar. Na LPA direta, a primeira estrutura acometida é o epitélio alveolar, resultando em edema, deposição de fibrina e de agregado neutrofílico, predominando a consolidação alveolar. Na LPA indireta, mediadores inflamatórios são liberados na corrente sanguínea a partir de um foco inflamatório extrapulmonar, causando congestão vascular, edema intersticial e alteração da permeabilidade da membrana alveolocapilar, havendo predomínio de colapso alveolar (28). Devido a essa diferença fisiopatológica, as MRs são mais eficazes na LPA indireta, por abrir as unidades alveolares colapsadas, quando comparada aos alvéolos consolidados presentes na LPA direta. Nesse contexto, Riva et al. avaliaram o impacto da MR em modelo de LPA pulmonar e extrapulmonar. Após a MR, houve melhora dos parâmetros mecânicos e histológicos na LPA extrapulmonar, como também aumento da expressão de pró-colágeno do tipo III apenas no grupo LPA de etiologia pulmonar (29). Conclui-se, a partir daquele estudo, que a MR torna o parênquima pulmonar mais homogêneo e sem resultar em hiperdistensão alveolar na LPA extrapulmonar. Nesse contexto, faz-se necessária a estratificação dos pacientes de acordo com as diferentes etiologias de LPA/SDRA à beira do leito antes da realização da MR.

Outros fatores, tais como a fase da LPA/SDRA (*precoce vs. tardia*) e a gravidade da lesão (*moderada vs. grave*) interferem na recrutabilidade do pulmão. Ademais, a distribuição da perfusão pulmonar, as drogas vasoativas administradas, a inalação de vasodilatadores específicos e a estratégia ventilatória utilizada após a manobra podem contribuir para o sucesso da MR (7,8).

A posição do paciente também é um importante fator associado ao sucesso da MR. A posição prona pode não somente contribuir para o sucesso da MR, como pode ser considerada, per se, uma manobra de recrutamento. Na posição prona, há aumento da pressão transpulmonar em áreas dorsais do pulmão, recrutando alvéolos e melhorando a oxigenação (8). Dessa forma, a posição prona parece minimizar a LPIVM/LPVM através de diferentes mecanismos: distribuição homogênea do gradiente de pressão transpulmonar, resultando em modificação da interação tórax-abdômen e na transmissão do peso abdominal e cardíaco sobre os pulmões, o que favorece melhor distribuição da ventilação; e aumento do volume expiratório final, gerando menor estresse do parênquima pulmonar e alterações regionais da perfusão e/ou volume sanguíneo (7). Recentemente, Abroug et al., através de uma atualização de dados de ensaios clínicos randomizados, demonstraram que a ventilação na posição prona em pacientes com LPA/SDRA não proporciona efeitos benéficos na mortalidade. Entretanto, quando esses pacientes foram estratificados, aqueles mais graves demonstraram tendência positiva na redução da mor-

talidade ($p = 0,06$). Associando os fatores gravidade e posição do paciente, esses achados sugerem que a posição prona pode ser protetora quando aplicada em pacientes com SDRA grave (30).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, ainda não há consenso acerca da melhor MR a ser aplicada em pacientes com LPA/SDRA. A MR mais utilizada é a insuflação sustentada. Entretanto, sua aplicação pode resultar em consequências

hemodinâmicas adversas e estresse alveolar. Novas estratégias de recrutamento, como insuflação gradual, suspiro e ventilação variável, podem favorecer o manejo ventilatório de pacientes com LPA/SDRA. Para que os efeitos benéficos perdurem, faz-se necessária a associação dessas manobras à PEEP adequada. Além disso, a estratificação dos pacientes de acordo com a gravidade pode contribuir positivamente no impacto da aplicação das MRs na morbidade e mortalidade de pacientes com LPA/SDRA.

REFERÊNCIAS

- Amato MBP, Carvalho CRR, Vieira S, Isola A, Rotman V, Moock M, et al. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica, Ventilação Mecânica na Lesão Pulmonar Aguda / Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 2007; 19 (3): 374-383.
- Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 1156-63.
- Del Sorbo L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17(1):1-6.
- NIH. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome network. *N Engl J Med*. 2000; 342:1301-8.
- Suarez-Sipmann F, Bohm SH. Recruit the lung before titrating the right positive end-expiratory pressure to protect it. *Crit Care*. 2009; 13(3):134.
- Valente Barbas CS. Lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome and facilitating resolution. *Crit Care Med*. 2003; (4 Suppl):S265-71.
- 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; 4(4):479-89.
- Pelosi P, Gama de Abreu M, Rocco PR. New and conventional strategies for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2010; 14(2):210.
- Riva DR, Contador RS, Baez-Garcia CS, Xisto DG, Cagido VR, Martini SV, et al. Recruitment maneuver: RAMP versus CPAP pressure profile in a model of acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009; 169(1):62-8.
- Silva PL, Moraes L, Santos RS, Samary C, Ornellas DS, Maron-Gutierrez T, et al. Impact of pressure profile and duration of recruitment maneuvers on morphofunctional and biochemical variables in experimental lung injury. *Crit Care Med*. 2011; 39(5):1074-81.
- Farias LL, Faffe DS, Xisto DG, Santana MC, Lassance R, Prota LF, et al. Positive end-expiratory pressure prevents lung mechanical stress caused by recruitment/derecruitment. *J Appl Physiol*. 2005; 98:53-61.
- Musch G, Harris RS, Vidal Melo MF, O'Neill KR, Layfield JD, Winkler T, et al. Mechanism by which a sustained inflation can worsen oxygenation in acute lung injury. *Anesthesiology*. 2004; 100(2):323-30.
- Odenstedt H, Lindgren S, Olegård C, Erlandsson K, Lethvall S, Aneman A, et al. Slow moderate pressure recruitment maneuver minimizes negative circulatory and lung mechanic side effects: evaluation of recruitment maneuvers using electric impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2005; 31(12):1706-14.
- 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; 299:637-45.
- Halbertsma FJ, Vaneker M, Pickkers P, Neeleman C, Scheffer GJ, Hoeven van der JG. A single recruitment maneuver in ventilated critically ill children can translocate pulmonary cytokines into the circulation. *J Crit Care*. 2010; 25:10-5.
- Marini JJ. Microvasculature in ventilator-induced lung injury: Target or cause? *Minerva Anesthesiol*. 2004; 70:167-73.
- D'Angelo E, Pecchiari M, Saetta M, Balestro E, Milic-Emili J. Dependence of lung injury on inflation rate during low-volume ventilation in normal open-chest rabbits. *J Appl Physiol*. 2004; 97(1):260-8.
- Albert SP, DiRocco J, Allen GB, Bates JH, LaFollette R, Kubiak BD, et al. The role of time and pressure on alveolar recruitment. *J Appl Physiol*. 2009; 106(3):757-65.
- Suki B, Barabási AL, Hantos Z, Peták F, Stanley HE. Avalanches and power-law behaviour in lung inflation. *Nature*. 1994; 368(6472):615-8.
- 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; 174:268-78.
- Rzezinski AF, Oliveira GP, Santiago VR, Santos RS, Ornellas DS, Morales MM, et al. Prolonged recruitment manoeuvre improves lung function with less ultrastructural damage in experimental mild acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009; 169(3):271-81.
- Hodgson CL, Tuxen DV, Bailey MJ, Holland AE, Keating JL, Pilcher D, et al. A positive response to a recruitment maneuver with PEEP titration in patients with ARDS, regardless of transient oxygen desaturation during the maneuver. *J Intensive Care Med*. 2011; 26(1):41-9.
- Morán I, Blanch L, Fernández R, Fernández-Mondéjar E, Zavala E, Mancebo J. Acute physiologic effects of a stepwise recruitment maneuver in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2011; 77(12):1167-75.
- Steinback PW, Oliveira GP, Rzezinski AF, Silva PL, Garcia CS, Rangel G, et al. Effects of frequency and inspiratory plateau pressure during recruitment manoeuvres on

- lung and distal organs in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2009; 35(6):1120-8.
25. Spieth PM, Carvalho AR, Pelosi P, Hoehn C, Meissner C, Kasper M, et al. Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009a; 179(8):684-93.
 26. Thammanomai A, Hueser LE, Majumdar A, Bartolák-Suki E, Suki B. Design of a new variable-ventilation method optimized for lung recruitment in mice. *J Appl Physiol.* 2008; 104(5):1329-40.
 27. Spieth PM, Carvalho AR, Güldner A, Pelosi P, Kirichuk O, Koch T, et al. Effects of different levels of pressure support variability in experimental lung injury. *Anesthesiology.* 2009b; 110(2):342-50.
 28. Rocco, P. R., Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: Myth or reality? *Current opinion in critical care.* 2008; 14:50-5.
 29. Riva DR, Oliveira MB, Rzezinski AF, Rangel G, Capelozzi VL, Zin WA, et al. Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury. *Crit Care Med.* 2008; 36:1900-8.
 30. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, Ouanes I, Brochard L. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care.* 2011; 15(1):R6. [Epub ahead of print].