

Artigo original

Lesão pulmonar induzida pelo ventilador Ventilator-induced lung injury

Mauro R. Tucci^{1,2}, Marcelo A. Beraldo¹, Eduardo L. V. Costa^{1,3,4}

RESUMO

A lesão pulmonar induzida por ventilador mecânico (LPIV) é um efeito adverso da ventilação mecânica (VM). O conhecimento da sua fisiopatologia tem permitido desenhar estratégias ventilatórias protetoras — baixo volume corrente associado à *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) — para prevenir a LPIV em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, o que reduziu a mortalidade dessa síndrome. Apresentamos uma sucinta revisão sobre LPIV discutindo novos achados tanto em pulmões doentes quanto em pulmões saudáveis.

A melhor compreensão da micromecânica pulmonar tem permitido identificar variáveis que melhor refletem os determinantes da lesão pulmonar: o excesso de tensão e de deformação do parênquima pulmonar. Mesmo em pulmões normais, o uso de volumes correntes habituais (8-10 ml/kg) associado a PEEP baixa pode determinar inflamação pulmonar e lesão pulmonar aguda. Portanto, novos métodos de ajuste individualizado da PEEP têm sido analisados. Meta-análises recentes têm apontado o benefício do uso de PEEP alta para minimizar a LPIV em pacientes com SDRA.

O uso de marcadores de tensão e deformação pulmonares pode facilitar o ajuste individualizado de uma VM protetora. A LPIV também pode acontecer em pulmões previamente normais e em pacientes submetidos a suporte ventilatório por curto período, como durante o período intraoperatório.

Descritores: Lesão pulmonar aguda; Síndrome do desconforto respiratório agudo; Ventilação mecânica; Atelectasia pulmonar.

ABSTRACT

Ventilator-induced lung injury (VILI) is an adverse effect of mechanical ventilation (MV). Knowledge of the pathophysiology of VILI has allowed the design of protective ventilatory strategies—such as low tidal volume accompanied by positive end-expiratory pressure (PEEP)—to prevent VILI in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), which has reduced VILI-related mortality rates. We present a brief review of VILI and discuss new findings in injured (ARDS) and healthy lungs.

A better understanding of pulmonary mechanics has allowed the identification of variables that best reflect the determinants of lung injury: excessive stress (tension) on and strain (deformation) of the lung parenchyma. Even in normal lungs, the use of typical tidal volumes (8-10 ml/kg) accompanied by a low PEEP can cause pulmonary inflammation and acute lung injury. Therefore, new methods of customizing PEEP have been evaluated. Recent meta-analyses have shown that a high PEEP minimizes VILI in patients with ARDS.

The use of lung stress/strain markers can facilitate the protective adjustment of MV. It should be borne in mind that VILI can also occur in normal lungs under certain conditions, such as during surgery.

Keywords: Acute lung injury; Respiratory distress syndrome, adult; Respiration, artificial; Pulmonary atelectasis.

1. Laboratório de Pneumologia Experimental, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital A. C. Camargo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

4. Unidade de Terapia Intensiva Respiratória, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Mauro R. Tucci. Laboratório de Pneumologia (LIM 09), Faculdade de Medicina da USP, Avenida Dr. Arnaldo, 455, 2º andar, Sala 2144. CEP: 01246-903, São Paulo, SP, Brasil. Tel/Fax: 55 11 3061-2492. E-mail: mrotucci@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica (VM) é usada para suporte ventilatório em diversas situações clínicas. Dependendo do modo como são feitos os ajustes do ventilador, principalmente em pacientes com acometimento pulmonar prévio, como, por exemplo, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), infecção e inflamação pulmonar causada por sepse, a VM pode levar à lesão pulmonar induzida por ventilador mecânico (LPIV), caracterizada por dano pulmonar com produção local de citocinas, infiltrado inflamatório neutrofílico e quebra da barreira alveolocapilar (1). A LPIV pode causar ou agravar um quadro de lesão pulmonar aguda (LPA) ou de SDRA, ambas as quais se caracterizam por início agudo, presença de infiltrados pulmonares bilaterais, distúrbio nas trocas gasosas (relação pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂)/fração inspirada de oxigênio (FiO₂) ≤ 300 mmHg) e ausência de sinais de hipertensão atrial esquerda (2). A SDRA é uma forma mais grave de LPA, com relação PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg (2). A alta letalidade associada à SDRA costuma ser agravada na presença de LPIV, achado claramente demonstrado em estudos clínicos (3,4). Nessa condição, o uso de uma estratégia ventilatória que evite a LPIV (estratégia protetora) é capaz de reduzir a letalidade em 22-46% (3,4).

FISIOPATOLOGIA DA LPIV

Os principais mecanismos propostos da LPIV são a hiperdistensão de alvéolos e capilares (volutrauma) e o atelectrauma (Figura 1), caracterizado pelo excesso de tensão na proximidade das regiões pulmonares não aeradas, podendo estar associado ou não a fechamento e abertura cíclicos de pequenas vias aéreas e alvéolos durante o ciclo respiratório (5-7). Durante a inspiração, o aumento do tamanho do pulmão se dá de forma heterogênea, sobretudo em pulmões doentes. Essa expansão heterogênea leva à concentração regional de forças nos pulmões que podem ser caracterizadas usando termos da bioengenharia: "tensão mecânica" ou estresse é a distribuição de forças por unidade de área de pulmão e "deformação" (*strain* em inglês) é o estiramento de uma estrutura ou região pulmonar causado por uma tensão em relação ao seu comprimento no estado de relaxamento (1,6,7). Diversas variáveis respiratórias têm sido utilizadas como marcadores de tensão e deformação pulmonares (5). A pressão transpulmonar, que é a diferença entre a pressão dentro do alvéolo (refletida pela pressão de platô na prática clínica) e a pressão pleural (estimada através da pressão esofágica), é considerada o equivalente clínico da tensão mecânica. O equivalente da deformação, por sua vez, é a relação entre a mudança do volume pulmonar e a capacidade residual funcional, isto é, o volume de repouso pulmonar (1).

Em um pulmão normal, com expansão homogênea, a tensão é distribuída uniformemente entre as fibras pulmonares que compõem um esqueleto de fibras axiais e periféricas, constituído por colágeno e elastina (6). Esse esqueleto fibroso está localizado na matriz extracelular ao qual estão ancoradas células epiteliais e endoteliais (1). Em um pulmão heterogêneo, com áreas colapsadas, a deformação no tecido aerado e a tensão na transição do tecido aerado para o colapsado podem ser excessivas (6,7), o que pode levar a alterações nas células pulmonares (Figura 1).

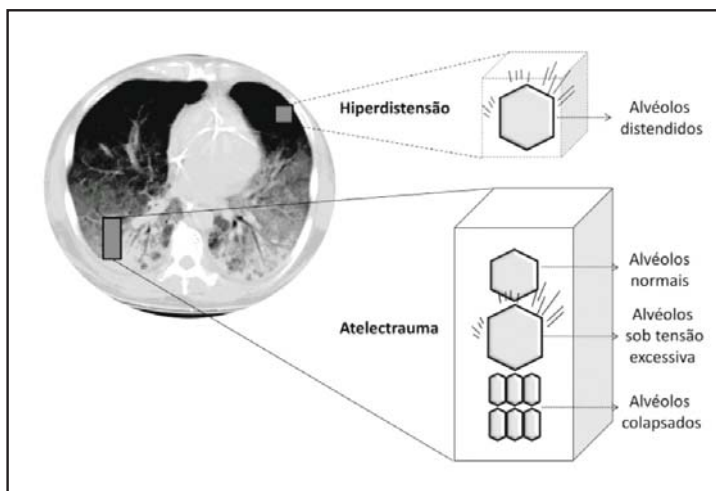


Figura 1 - Lesão por hiperdistensão e atelectrauma. A hiperdistensão de alvéolos na região ventral ocorre devido à pequena quantidade de pulmão disponível para receber o ar que o ventilador insuflou. Na região de interface da atelectasia com o pulmão aerado, devido à expansão heterogênea, há tensão excessiva em algumas unidades alveolares e pequenas vias aéreas podendo levar à lesão pulmonar. Essa lesão pode ainda ser amplificada pelo recrutamento cíclico de alvéolos e vias aéreas.

A interação entre a deformação mecânica e a reação biológica foi muito investigada em culturas celulares (8). Mecanorreceptores traduzem o sinal mecânico em respostas bioquímicas dentro da célula, fenômeno esse conhecido como mecanotransdução (1). Por exemplo, em macrófagos e células alveolares, uma deformação significativa libera interleucinas que atraem neutrófilos (8). Se a deformação for excessiva, ocorre morte celular. A duração, a magnitude, a amplitude e a frequência são todas importantes para o aumento da lesão celular. Além disso, a deformação excessiva pode levar a discontinuidades (poros) nas células epiteliais e endoteliais (ou entre elas) ou à lesão dessas células e da membrana basal, que é parte da matriz extracelular (1,9). Portanto, essas células, assim como as vias aéreas periféricas e a matriz extracelular, são os principais responsáveis por iniciar o processo da LPIV, através da liberação de mediadores inflamatórios que vão atrair outras células, como os neutrófilos, os quais, por sua vez, liberam enzimas proteolíticas e amplificam a lesão e a inflamação pulmonares. Sendo assim, o que dispara a LPIV são tensões elevadas em todo o pulmão, como, por exemplo, o uso de pressão inspiratória elevada causada por alto volume corrente (VC), ou tensões e deformações locais elevadas causa-

das pela heterogeneidade do pulmão, como na SDRA.

As alterações histológicas no parênquima pulmonar causadas pela LPIV são dependentes das condições prévias do pulmão, da duração da VM e da intensidade do estímulo lesivo (9). Estudos em animais usando altos VCs evidenciaram uma lesão pulmonar grave, indistinta da observada na SDRA, com edema alveolar e intersticial, hemorragia alveolar, formação de membrana hialina e colapso alveolar (9). Após a lesão inicial aguda, a interação entre os mecanismos lesivos e os mecanismos reparativos vão determinar a manutenção, a progressão, a reparação completa ou a reparação com dano à estrutura pulmonar.

INTERVENÇÕES PARA REDUZIR A LPIV

A maioria das intervenções farmacológicas realizadas para minimizar a LPIV em pacientes com LPA/SDRA (surfactante, óxido nítrico, β_2 -agonistas, etc.) não foi eficaz em reduzir a mortalidade (10), com exceção do uso de corticoides em alguns casos selecionados de SDRA (10) e do uso de relaxante muscular (11) para reduzir a tensão sobre o pulmão.

As estratégias ventilatórias protetoras são o principal tipo de intervenção que determina uma redução importante da mortalidade em pacientes com SDRA (3,4,12). Essas estratégias objetivam evitar a hiperdistensão e o atelectrauma causados pela VM (1).

ESTRATÉGIA VENTILATÓRIA PROTETORA

Na década de 1970, era usual o uso de VC de 12-15 ml/kg e *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) de 5-10 cmH₂O para pacientes com SDRA (6). Na prática clínica, a estratégia para prevenir o volutrauma baseia-se no uso de VC baixo, em geral, 6 ml/kg de peso ideal ou menos (3,4). A prevenção do atelectrauma, por sua vez, se baseia no uso de PEEP elevada o suficiente para evitar o colapso pulmonar. Atualmente, a estratégia ventilatória protetora mais utilizada é aquela publicada pelo grupo *Acute Respiratory Distress Syndrome Network* (ARDSnet), que associa o uso de baixo VC com o ajuste de valores de FiO₂ e PEEP baseados em uma tabela obtida por um consenso de especialistas (4).

Em relação ao termo VC baixo, é importante ressaltar que o VC habitual de diversos animais é próximo de 6,3 ml/kg (13). Assim, apesar da denominação "ventilação com VC baixo", trata-se de VC fisiológico do ser humano. Vale também ressaltar que o VC aplicado, estimado com base no sexo e na altura, seria fisiológico para pulmões de tamanho normal e, portanto, não impede o mecanismo de volutrauma em pulmões cuja porção aerada disponível para ventilação está reduzida pela presença de colapso, fenômeno conhecido como *baby lung* (14). Um estudo mostrou que um terço dos pacientes com SDRA grave ventilados com VC de 6 ml/kg de peso ideal sofriam hiperdistensão pulmonar cíclica (15). Portanto, como

um valor fixo de 6 ml/kg de peso ideal pode ser danoso para alguns pacientes, busca-se outra variável que expresse melhor a tensão à qual o pulmão está sendo submetido. Um estudo experimental usando fragmentos (tiras) de pulmão de ratos mostrou que a força aplicada ao tecido é mais importante que a amplitude do estiramento para induzir fibrose (16). A tradução desse achado para três dimensões sugere que mais importante que o volume de insuflação pulmonar é a pressão gerada para obter esse volume. A pressão transpulmonar parece ser um melhor marcador do grau de tensão e deformação sobre o pulmão do que o VC (6,17). A diferença entre a pressão inspiratória após uma breve pausa (pressão de platô) e a PEEP, conhecida pelo termo em inglês *driving pressure*, também foi considerada em alguns estudos como um fator preditor de lesão pulmonar (18) e mortalidade (3), independentemente dos valores absolutos de pressão inspiratória e PEEP. A pressão de platô não é um bom marcador de tensão e deformação (14,17) e, portanto, a recomendação de se manter uma pressão de platô menor do que 30 cmH₂O pode não ser suficientemente protetora em algumas situações (15,19).

O ajuste da PEEP para prevenir LPIV também é controverso. O uso de PEEP pode prevenir a LPIV na medida em que reduz o colapso pulmonar, melhora a complacência e reduz a tensão e deformação regionais (Figura 2). Para alguns autores, o papel nocivo do colapso alveolar resume-se simplesmente em gerar hiperdistensão nas regiões pulmonares que permanecem aeradas. Nesse caso, o alívio dessa hiperdistensão (reduzindo o VC) e o uso de uma PEEP suficiente para manter uma oxigenação adequada seriam suficientes para proteger o pulmão, não havendo necessidade de abrir o pulmão colapsado (atelectasia permissiva). Esse é o conceito sugerido pelo estudo do grupo ARDSnet (4).

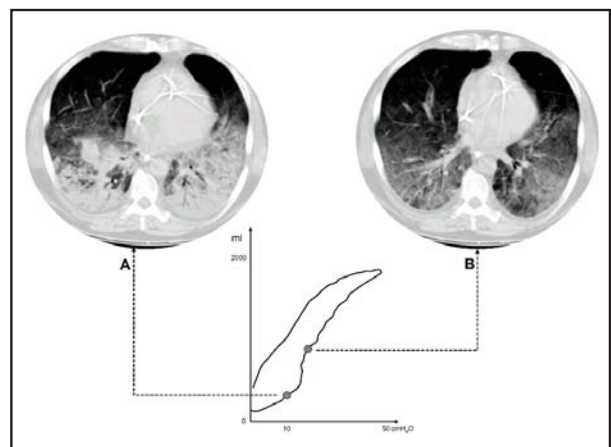


Figura 2. Ajuste da *positive end-expiratory pressure* (PEEP) para minimizar a lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico. Note, em A, que o uso de uma PEEP baixa não evita o colapso das unidades alveolares, enquanto o uso de uma PEEP mais alta (em B), após o recrutamento pulmonar, recruta as áreas colapsadas, reduzindo a tensão e a deformação regionais aplicadas ao parênquima pulmonar.

Outros autores acreditam que é necessário individualizar o tratamento utilizando manobras de recrutamento pulmonar e ajuste da PEEP com base em parâmetros fisiológicos para minimizar de unidades alveolares colapsadas. Essa abordagem, denominada *open lung approach* (OLA), além de melhorar as trocas gasosas, poderia também reduzir o dano pulmonar causado pela abertura e fechamento cíclicos dos alvéolos e das pequenas vias aéreas (20). Na estratégia OLA, após a manobra de recrutamento alveolar, a PEEP deve ser ajustada para evitar que pulmão volte a colapsar (3,12,21,22). A seleção da PEEP enfrenta um inevitável dilema prático: PEEPs mais altas evitam o atelectrauma, mas aumentam o risco de causar mais hiperdistensão pulmonar. O objetivo é obter um compromisso ideal entre essas duas tendências opostas, isto é, obter o menor valor de PEEP ainda suficiente para prevenir o atelectrauma.

Estratégias com PEEP mais alta não mostraram redução significativa da mortalidade em comparação com a estratégia protetora do grupo ARDSnet (23-25), mas houve resultados significativos em desfechos secundários, como tempo de VM (25) e uso de terapias de resgate (24). Talvez a ausência de redução de mortalidade nos estudos se deva à titulação subótima da PEEP, já que muitos estudos não avaliaram o grau de colapso e nem se guiaram por variáveis marcadoras de tensão e deformação pulmonares. Apesar disso, em duas meta-análises, nas quais se avaliaram estudos com uso de PEEP alta, foi sugerida uma menor mortalidade com o uso de PEEP alta em pacientes com SDRA (26,27).

Apesar da extensa literatura a respeito, a definição do papel da PEEP e a vantagem de estratégias OLA com recrutamento máximo sobre outras estratégias protetoras ainda é motivo de debate.

LPIV EM PULMÕES NORMAIS

É possível ventilar pacientes com pulmões previamente saudáveis por meses ou anos, mesmo com valores superiores ao VC fisiológico, sem que a VM induza lesão pulmonar (por exemplo, pacientes com trauma cervical ou doença neuromuscular). No entanto, pacientes com pulmões saudáveis submetidos à anestesia geral ou à VM em unidades de terapia intensiva (UTI) por causas não pulmonares apresentam condições que facilitam o desenvolvimento de atelectasia, tornando o pulmão mais heterogêneo. A formação de atelectasia durante a VM com PEEP baixa (menor que 5 cmH₂O), além das implicações diretas

sobre as trocas gasosas, isto é, *shunt* e aumento do espaço morto, assim como aumento da resistência vascular pulmonar (7), pode facilitar a ocorrência dos dois mecanismos de LPIV, hiperdistensão alveolar e abertura e fechamento cíclicos dos alvéolos e pequenas vias aéreas (15,28).

Tradicionalmente, volumes correntes de 8-12 ml/kg de peso ideal ou maiores têm sido usados durante o período intraoperatório (6). Entretanto, durante anestesia geral, a presença de um segundo estímulo lesivo, como uma cirurgia que produza resposta inflamatória importante, pode potencializar a inflamação pulmonar (29). Além disso, o tempo de VM mais prolongado também favorece o desenvolvimento de LPA (30). Um estudo em pacientes que desenvolveram LPA durante a VM mostrou que cada ml/kg acima de 6 ml/kg de peso ideal aumenta o risco de desenvolver LPA em 30% (30). Outros estudos analisando a VM em pacientes com pulmão normal no centro cirúrgico (31,32) sugeriram que VCs usados habitualmente podem iniciar a atividade inflamatória. Mais recentemente, o uso de VC em valores mais próximos ao fisiológico (6 ml/kg de peso ideal) tem sido proposto para prevenir a LPA também em pacientes com pulmões saudáveis (29,33). Essa recomendação levou à redução do VC nesse tipo de paciente de 10-15 ml/kg (29,33) para 7-11 ml/kg (29,34,35), tanto na UTI como no período intraoperatório.

O uso de baixo VC pode evitar a hiperdistensão (volutrauma), mas talvez não evite a abertura e fechamento cíclicos das vias aéreas e alvéolos, podendo determinar inflamação pulmonar (28). Entretanto, em relação ao ajuste da PEEP em pacientes com pulmão normal, as condutas são ainda muito variáveis e, diferentemente do recomendado (29), prevalecem valores de PEEP muito baixos (1-5 cmH₂O) tanto no período intraoperatório (34,35) como na UTI.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, progressos têm sido feitos para o melhor entendimento da LPIV tanto em pulmões normais quanto em pulmões doentes. O resultado desses estudos tem mudado o modo como é realizada a VM, reduzindo a sua morbidade. A melhor compreensão dos fatores que aumentam a tensão e a deformação no parênquima e o uso de novos métodos para monitorar esses fatores lesivos poderão trazer benefícios na definição de modos mais individualizados de se prevenir ou reduzir a LPIV em pacientes submetidos à VM.

REFERÊNCIAS

1. Plataki M, Hubmayr RD. The physical basis of ventilator-induced lung injury. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(3):373-85.
2. 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.
3. 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.
4. ARDS-Network. 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. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
5. Del Sorbo L, Slutsky AS. Ventilatory support for acute respiratory failure: new and ongoing pathophysiological, diagnostic and therapeutic developments. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(1):1-7.
 6. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl.* 2003;47:15s-25s.
 7. Muders T, Wrigge H. New insights into experimental evidence on atelectasis and causes of lung injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24(2):171-82.
 8. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(1):12-20.
 9. Nardelli LM, Garcia CSNB, Pássaro CP, Rocco PRM. Entendendo os mecanismos determinantes da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007;19(4):469-74.
 10. Frank AJ, Thompson BT. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(1):62-8.
 11. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-16.
 12. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1311-8.
 13. Villar J, Kacmarek RM, Hedenstierna G. From ventilator-induced lung injury to physician-induced lung injury: why the reluctance to use small tidal volumes? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(3):267-71.
 14. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):346-55.
 15. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(2):160-6.
 16. Garcia CS, Rocco PR, Facchinetti LD, Lassance RM, Caruso P, Deheinzelin D, et al. What increases type III procollagen mRNA levels in lung tissue: stress induced by changes in force or amplitude? *Respir Physiol Neurobiol.* 2004;144(1):59-70.
 17. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2095-104.
 18. Vazquez de Anda GF, Gommers D, Verbrugge SJ, De Jaegere A, Lachmann B. Mechanical ventilation with high positive end-expiratory pressure and small driving pressure amplitude is as effective as high-frequency oscillatory ventilation to preserve the function of exogenous surfactant in lung-lavaged rats. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2921-5.
 19. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1241-5.
 20. 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. Epub 2006 May 11.
 21. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Jr., Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1132-7.
 22. Costa EL, Lima RG, Amato MB. Electrical impedance tomography. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15(1):18-24.
 23. 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. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-36.
 24. 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.
 25. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):646-55.
 26. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(9):865-73.
 27. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* 2009;110(5):1098-105.
 28. Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Roelofs JJ, Juffermans NP, Schultz MJ. Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice. *Crit Care.* 2009;13(1):R1.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Determann RM, Wolthuis EK, Choi G, Bresser P, Bernard A, Lutter R, et al. Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294(2):L344-50.
 32. Wolthuis EK, Choi G, Dessing MC, Bresser P, Lutter R, Dzoljic M, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients

- without preexisting lung injury. *Anesthesiology*. 2008;108(1):46-54.
33. Putensen C, Wrigge H. Tidal volumes in patients with normal lungs: one for all or the less, the better? *Anesthesiology*. 2007;106(6):1085-7.
 34. Fernandez-Perez ER, Sprung J, Afessa B, Warner DO, Vachon CM, Schroeder DR, et al. Intraoperative ventilator settings and acute lung injury after elective surgery: a nested case control study. *Thorax*. 2009;64(2):121-7.
 35. Blum JM, Fetterman DM, Park PK, Morris M, Rosenberg AL. A description of intraoperative ventilator management and ventilation strategies in hypoxic patients. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1616-22.