

**ARY SERPA NETO**

**Papel da Estratégia Protetora de Ventilação Mecânica na Lesão Pulmonar  
Induzida pelo Ventilador Mecânica em Pacientes sem Síndrome do  
Desconforto Respiratório Agudo**

**Uma meta-análise de dados individuais de pacientes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Pneumologia

Orientadora: Carmen Silvia Valente Barbas

**São Paulo  
2014**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Serpa Neto, Ary

Papel da estratégia protetora de ventilação mecânica na lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico em pacientes sem síndrome do desconforto respiratório agudo / Ary Serpa Neto. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Pneumologia.

Orientador: Carmen Silvia Valente Barbas .

Descritores: 1.Respiração artificial 2.Síndrome do desconforto respiratório agudo 3. Cirurgia geral 4.Lesão pulmonar 5.Metanálise

USP/FM/DBD-292/14

**DEDICATÓRIA**

---

*Aos meus queridos pais **Ary Serpa Júnior** e **Gisela Jannuzzi Serpa**, pelos ensinamentos e valores que me foram passados.*

*Aos meus queridos irmãos **Walter Jannuzzi Serpa** e **Maria Clara Jannuzzi Serpa** pelo incentivo, apoio e amizade.*

*Aos meus avôs **Walter Jannuzzi** (in memorian), **Albertina Jannuzzi**, **Ary Serpa** (in memorian) e **Neide Serpa** pelo exemplo, amizade e carinho.*

## **AGRADECIMENTOS**

---

À **Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Carmen Silvia Valente Barbas**, minha orientadora, pela oportunidade, confiança, incentivo e por, desde o primeiro momento, acreditar em mim.

Ao **Prof. Dr. Mário Terra Filho** que, enquanto coordenador da Pós-Graduação, me deu a oportunidade de realizar meu sonho.

Ao **Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho** por todos os ensinamentos e por servir como um exemplo de médico, pesquisador e pessoa.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato** por toda sua contribuição científica na área de ventilação mecânica e pelos momentos de discussão e aprendizado.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Leite Vieira Costa** pelas constantes discussões e ajuda.

Ao **Prof. Paolo Pelosi** e **Prof. Marcelo Gama de Abreu** pelas oportunidades, discussões e aprendizado.

A **Patricia Villodre Alliegro** por todo apoio e ajuda durante o desenvolvimento desta tese.

Ao **Prof. Dr. Marcus J Schultz** por ter me aberto diversas portas e por acreditar em mim desde o primeiro momento.

Aos **grandes amigos da Faculdade de Medicina do ABC** por todos os momentos de descontração e animação.

Aos **eternos e antigos amigos do colégio Pueri Domus**, pela compreensão e apoio.

À **Luciana e Alessandra**, da coordenadoria da Pós-Graduação da Divisão de Pneumologia – HC/FMUSP pelo apoio e colaboração.

**NORMATIZAÇÃO ADOTADA**

---

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



## SUMÁRIO

---

---

	<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	
	<b>LISTA DE SÍMBOLOS</b>	
	<b>LISTA DE TABELAS</b>	
	<b>LISTA DE FIGURAS</b>	
	<b>RESUMO</b>	
	<b>ABSTRACT</b>	
<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1.	Complicações pulmonares pós-operatórias	3
1.2.	Estratégias protetoras de ventilação mecânica	8
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESE E OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
2.1.	Hipótese	17
2.2.	Objetivo primário	17
2.3.	Objetivos secundários	
<b>3.</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>18</b>
3.1.	Estratégia de busca	19
3.2.	Seleção dos estudos	19
3.3.	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	20
3.4.	Coleta dos dados individuais dos pacientes	20
3.5.	Manejo dos dados, segurança e validação	21
3.6.	Coleta dos dados clínicos	21
3.7.	Desfechos clínicos	22
3.8.	Análise estatística	22
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>25</b>
4.1.	Resultados da busca eletrônica e coleta de dados individuais	26
4.2.	Características dos pacientes e parâmetros ventilatórios	29
4.3.	Associação entre a estratégia protetora e desfechos clínicos	31
4.4.	Associação entre os níveis de PEEP e desfechos clínicos em pacientes ventilados com volume corrente baixo	34
4.5.	Associação entre volume corrente e desfechos clínicos em pacientes ventilados com PEEP alto	39
4.6.	Efeito de dose-resposta entre parâmetros ventilatórios e a probabilidade de complicações pulmonares pós-operatórias	42
4.7.	Associação entre <i>driving pressure</i> e desfechos clínicos	44
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>47</b>
5.1.	Papel da estratégia protetora na prevenção de complicações pulmonares pós-operatórias	48
5.2.	Efeito isolado do volume corrente na estratégia protetora de ventilação	50
5.3.	Efeito isolado da PEEP na estratégia protetora de ventilação	53
5.4.	Pontos fortes da meta-análise	56

5.5.	Limitações	56
6.	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>58</b>
7.	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>60</b>

**LISTAS**

---

**AECC:** do inglês *American-European Consensus Conference*

**ASA:** do inglês *American Society of Anesthesiologists*

**CENTRAL:** do inglês *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

**CINAHL:** do inglês *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

**CPP:** complicações pulmonares pós-operatórias

**DP:** desvio padrão

**EUA:** Estados Unidos da América

**FiO<sub>2</sub>:** fração inspirada de oxigênio

**IC:** intervalo de confiança

**IMC:** índice de massa corpórea

**MPM:** movimentos por minuto

**NE:** não especificado

**PaO<sub>2</sub>:** pressão arterial de oxigênio

**PaCO<sub>2</sub>:** pressão arterial de gás carbônico

**PBW:** do inglês *Predicted body weight*

**PEEP:** pressão positiva ao final da expiração

**RR:** risco relativo

**SDRA:** síndrome do desconforto respiratório agudo

**SPSS:** do inglês *Statistical Package for the Social Sciences*

**UTI:** unidade de terapia intensiva

$\geq$ : maior ou igual

$\leq$ : menor ou igual

$>$ : maior

$<$ : menor

$=$ : igual

%: porcentagem

**mmHg**: milímetros de mercúrio

**cmH<sub>2</sub>O**: centímetros de água

**ml/kg**: mililitro por quilograma

**kg/m<sup>2</sup>** quilograma por metro quadrado

---

	<b>Pág.</b>
<b>Tabela 1.</b> O escore ARISCAT.	<b>7</b>
<b>Tabela 2.</b> Características dos estudos incluídos.	<b>28</b>
<b>Tabela 3.</b> Características basais dos pacientes incluídos na comparação entre estratégia protetora e convencional.	<b>29</b>
<b>Tabela 4.</b> Parâmetros ventilatórios durante a cirurgia de acordo com a estratégia protetora ou convencional de ventilação mecânica.	<b>30</b>
<b>Tabela 5.</b> Desfechos clínicos em pacientes submetidos à cirurgia ventilados com estratégia protetora <i>versus</i> convencional	<b>32</b>
<b>Tabela 6.</b> Características basais dos pacientes ventilados com volume corrente baixo e PEEP alto ou baixo.	<b>35</b>
<b>Tabela 7.</b> Parâmetros ventilatórios durante a cirurgia de pacientes ventilados com volume corrente baixo e PEEP alto ou baixo.	<b>36</b>
<b>Tabela 8.</b> Desfechos clínicos de pacientes submetidos cirurgia e ventilados com volume corrente baixo e com PEEP alto <i>versus</i> PEEP baixo.	<b>37</b>
<b>Tabela 9.</b> Características basais dos pacientes de acordo com a <i>driving pressure</i>	<b>44</b>
<b>Tabela 10.</b> Desfechos clínicos de pacientes submetidos cirurgia de acordo com a <i>driving pressure</i> recebida durante a cirurgia	<b>45</b>

---

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Relação entre o número de CPP, tempo de internação hospitalar e mortalidade a curto e longo prazo no estudo ARISCAT e PERISCOPE.	<b>4</b>
<b>Figura 2.</b> Incidência e mortalidade da SDRA no pós-operatório e em pacientes sépticos de acordo com estudos publicados na literatura.	<b>8</b>
<b>Figura 3.</b> Comparação entre as estratégias ventilatórias nos quatro grandes estudos de estratégia protetora de ventilação mecânica em cirurgia.	<b>12</b>
<b>Figura 4.</b> Demonstração da <i>driving pressure</i> . Os mesmos níveis de pressão de platô resultam em diferentes níveis de <i>driving pressure</i> (DP) devido aos diferentes níveis de pressão ao final da expiração (PEEP).	<b>13</b>
<b>Figura 5.</b> <i>Flowchart</i> da busca na literatura.	<b>27</b>
<b>Figura 6.</b> Tempo até as complicações pulmonares pós-operatórias, desfecho composto e mortalidade hospitalar para a estratégia protetora ou convencional de ventilação. Modelos de regressão de Cox ajustados para idade, ASA e presença de fator de risco para CPP.	<b>33</b>
<b>Figura 7.</b> Risco relativo para os efeitos da estratégia protetora de ventilação mecânica no desfecho primário de acordo com os subgrupos. O tamanho dos quadrados é proporcional ao número de pacientes no subgrupo.	<b>34</b>



- 
- Figura 8.** Tempo até as complicações pulmonares pós-operatórias, desfecho composto e mortalidade hospitalar para níveis altos ou baixos de PEEP em pacientes ventilados com volume corrente baixo. Modelos de regressão de Cox ajustados para idade, ASA e presença de fator de risco para CPP. **38**
- Figura 9.** Risco relativo para os efeitos dos níveis de PEEP no desfecho primário de acordo com os subgrupos. O tamanho dos quadrados é proporcional ao número de pacientes no subgrupo. **39**
- Figura 10.** Tempo até as complicações pulmonares pós-operatórias, desfecho composto e mortalidade hospitalar para pacientes ventilados com volume corrente  $\leq 7$  ou  $> 10$  ml/kg PBW e PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O. Modelos de regressão de Cox ajustados para idade, ASA e presença de fator de risco para CPP. **41**
- Figura 11.** Risco relativo para os efeitos do tamanho do volume corrente no desfecho primário de acordo com os subgrupos. O tamanho dos quadrados é proporcional ao número de pacientes no subgrupo. **42**
- Figura 12.** Regressão PROBIT demonstrando a curva de dose-resposta entre A) volume corrente médio (ml/kg PBW) e B) PEEP médio (cmH<sub>2</sub>O) utilizado na cirurgia e probabilidade de complicações pulmonares pós-operatórias. Linha sólida: termo quadrático; linha pontilhada: intervalo de

---

confiança de 95%.	<b>43</b>
<b>Figura 13.</b> Tempo até as complicações pulmonares pós-operatórias, síndrome do desconforto respiratório agudo e mortalidade hospitalar para <i>driving pressure</i> maior ou menor que 13 cmH <sub>2</sub> O	<b>46</b>
<b>Figura 14.</b> Comparação entre os resultados da presente meta-análise e dos estudos publicados na literatura.	<b>49</b>
<b>Figura 15.</b> Tendência à redução no tamanho do volume corrente nos trabalhos publicados nos últimos anos.	<b>52</b>

**RESUMO**

---

---

Serpa Neto A. *Papel da estratégia protetora de ventilação mecânica na lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico em pacientes sem síndrome do desconforto respiratório agudo: uma meta-análise de dados individuais de pacientes* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

**INTRODUÇÃO:** Estudos recentes sugerem que o uso da estratégia protetora de ventilação mecânica no intra-operatório pode reduzir a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias (CPP). O objetivo desta meta-análise de dados individuais de pacientes é avaliar o efeito independente do volume corrente e da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) na ocorrência de CPP. **MÉTODOS:** Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que compararam a estratégia protetora de ventilação mecânica com a estratégia convencional em pacientes submetidos à anestesia para cirurgia. O desfecho primário foi o desenvolvimento de CPP. Diversos fatores prognósticos pré-definidos foram testados por meio da regressão logística multivariada. **RESULTADOS:** Quatorze ensaios clínicos randomizados foram incluídos (2.095 pacientes). Houve 97 casos de CPP em 1.102 pacientes (8,8%) ventilados com a estratégia protetora e 148 casos em 993 pacientes (14,9%) ventilados com a estratégia convencional (risco ajustado relativo [RR], 0,64; 95% intervalo de confiança [IC], 0,46 – 0,88,  $p < 0,01$ ). Houve 85 casos de CPP em 957 pacientes (8,9%) ventilados com volume corrente baixo e PEEP alto e 63 casos em 525 pacientes (12%) ventilados com volume corrente baixo e PEEP baixo (RR, 0,93; 95% CI, 0,64 – 1,37,  $p = 0,72$ ). Foi encontrada uma relação de dose-resposta entre o aparecimento de CPP e o volume corrente ( $R^2$  por meio termo quadrático = 0,390), mas não entre o aparecimento de CPP e o nível de PEEP ( $R^2 = 0,082$ ). A manutenção de uma *driving pressure* inferior a 13 cmH<sub>2</sub>O durante a cirurgia está associado a menor incidência de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). **CONCLUSÃO:** Esta meta-análise de dados individuais suporta os efeitos benéficos da estratégia protetora de ventilação mecânica em pacientes

submetidos à cirurgia e sugere que altos níveis de PEEP, na vigência de volume corrente baixo, não acrescentam benefícios.

**DESCRITORES:** Volume corrente; pressão positiva ao final da expiração; complicações pulmonares pós-operatórias; cirurgia; anestesia; análise individual de pacientes.

## **ABSTRACT**

---

Serpa Neto A. *Protective ventilation and ventilator-induced lung injury in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

**INTRODUCTION:** Recent studies show that intraoperative mechanical ventilation using low tidal volumes can prevent postoperative pulmonary complications (PPC). The aim of this individual patient data meta-analysis is to evaluate the individual associations between tidal volume size and PEEP level, and occurrence of PPC. **METHODS:** Randomized controlled trials comparing protective ventilation and conventional ventilation in patients undergoing general surgery were screened for inclusion. The primary outcome was development of PPC. Predefined prognostic factors were tested using multivariate logistic regression. **RESULTS:** Fourteen randomized controlled trials were included (2095 patients). There were 97 cases of PPC in 1102 patients (8.8%) assigned to protective ventilation and 148 cases in 993 patients (14.9%) assigned to conventional ventilation (adjusted relative risk [RR], 0.64; 95% confidence interval [CI], 0.46 – 0.88;  $p < 0.01$ ). There were 85 cases of PPC in 957 patients (8.9%) assigned to ventilation with low tidal volume and high PEEP levels and 63 cases in 525 patients (12%) assigned to ventilation with low tidal volume and low PEEP levels (RR, 0.93; 95% CI, 0.64 – 1.37;  $p = 0.72$ ). A dose-response relationship was found between the appearance of PPC and tidal volume size ( $R^2$  for mean quadratic term = 0.390), but not between the appearance of PPC and PEEP level ( $R^2 = 0.082$ ). The maintenance of a driving pressure below 13 cmH<sub>2</sub>O during surgery is associated with reduced incidence of acute respiratory distress syndrome. **CONCLUSION:** This individual data meta-analysis supports the beneficial effects of protective ventilation settings in patients undergoing surgery and suggests no benefit from high PEEP levels with use of low tidal volume.

**DESCRIPTORS:** Tidal volume; positive end–expiratory pressure; postoperative pulmonary complications; surgery; anesthesia; individual patient analysis.



## INTRODUÇÃO

---

Mais de 230 milhões de procedimentos cirúrgicos são realizados ao redor do mundo a cada ano.<sup>1</sup> Na grande maioria dos casos os riscos cirúrgicos são baixos e os desfechos clínicos dos pacientes cirúrgicos são favoráveis. Novas evidências sugerem que o desenvolvimento de complicações pós-operatórias está fortemente associado com o aumento da morbi-mortalidade dos doentes cirúrgicos, e aproximadamente 10% dos pacientes submetidos à cirurgia no Reino Unido apresentam alto risco para complicações, compreendendo 80% das mortes no período pós-operatório.<sup>2,3</sup> Ainda, os pacientes que desenvolvem complicações mas sobrevivem e recebem alta hospitalar muitas vezes apresentam diminuição da independência funcional e da sobrevida a longo prazo.<sup>4,5</sup>

A despeito das diferenças relacionadas ao procedimento e ao paciente, grande parte dos procedimentos cirúrgicos seguem um mesmo protocolo de avaliação pré-operatória, manejo anestésico, recuperação pós-anestésica e alocação pós-operatória.<sup>1</sup> Apesar desta abordagem ser adequada para uma grande parcela de pacientes, o subgrupo de pacientes sob maior risco peri-operatório merece um manejo mais individualizado e baseado em diferentes intervenções.<sup>6</sup> A baixa taxa de admissão de pacientes de alto risco a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é um exemplo de intervenção com potencial benefício e pouco utilizada.<sup>2</sup>

Um grande estudo prospectivo que avaliou mais de 46.000 pacientes submetidos à cirurgia em 28 países Europeus demonstrou que 4% dos pacientes incluídos morreram antes da alta hospitalar,<sup>1</sup> taxa essa maior do que

a mortalidade antecipada.<sup>5,7,8</sup> Além da diferente taxa de mortalidade de acordo com o país estudado, fato este possivelmente relacionado com condições culturais, demográficas e socioeconômicas, o estudo descreveu ainda diversos fatores de risco associados a um desfecho clínico desfavorável.

Evidências recentes sugerem que intervenções cardiorrespiratórias no período peri-operatório podem melhorar os desfechos clínicos em pacientes de alto risco cirúrgico,<sup>9</sup> entretanto, estima-se que somente 5% dos pacientes são admitidos de forma planejada a UTI no pós-operatório.<sup>1</sup> A admissão não esperada a UTI associa-se a maior mortalidade e grande parte dos pacientes que morrem no período pós-operatório não foram admitidos a UTI em momento nenhum durante toda sua internação.<sup>1</sup> Estes achados sugerem que é necessário implementar diversas medidas, entre elas a correta alocação no período pós-operatório, afim de melhorar os desfechos clínicos.<sup>1</sup>

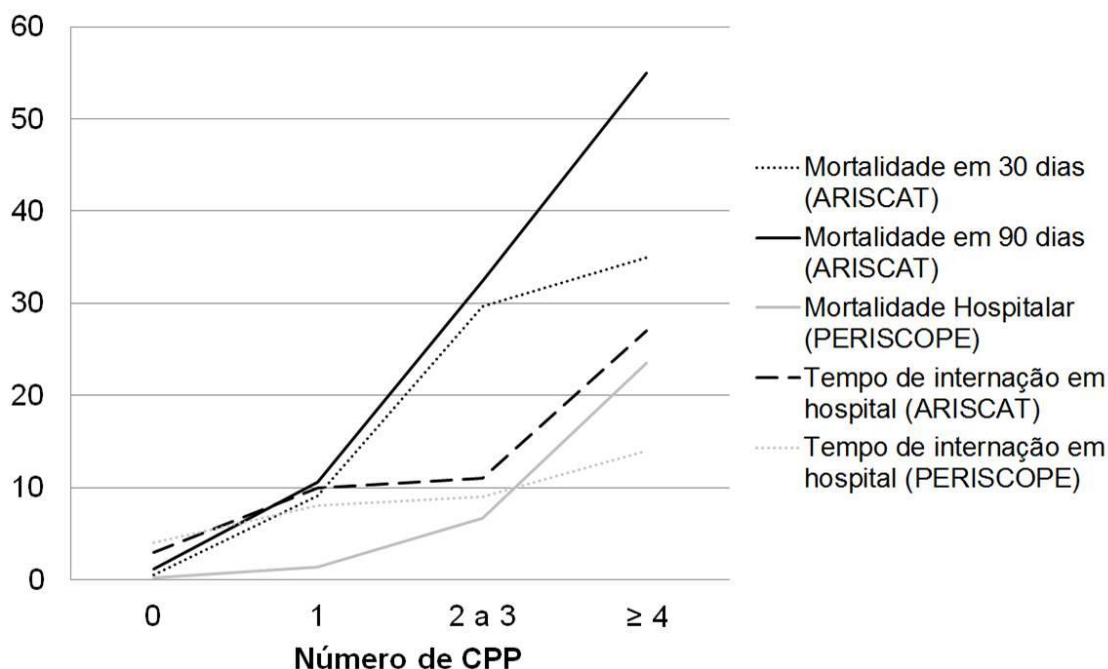
Dentre as complicações pós-operatórias, as complicações pulmonares pós-operatórias (CPP) são responsáveis por uma proporção substancial de morbidade e mortalidade relacionadas à cirurgia e anestesia além de aumentar significativamente o tempo de internação hospitalar.<sup>10</sup>

### **Complicações pulmonares pós-operatórias**

Até o presente momento, não existe uma definição padrão para as CPP. Grande parte dos investigadores inclui uma grande gama de doenças pulmonares ocorridas no pós-operatório dentro da definição, como: pneumonia (confirmada ou suspeita), falência respiratória (usualmente definida como necessidade de suporte ventilatório), broncoespasmo, derrame pleural,

excesso de secreção brônquica, pneumonite aspirativa, tosse produtiva, atelectasia, necessidade de oxigênio, infiltrados pulmonares, edema agudo de pulmão, barotrauma e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).<sup>11</sup> A incidência das CPP é dependente do cenário estudado, tipo de cirurgia e definição usada, variando de 2% a 40%.<sup>11</sup>

Recentemente, um estudo unicêntrico estimou a incidência das CPP em uma população cirúrgica heterogênea em 5%.<sup>12</sup> Ainda, um em cada cinco pacientes que desenvolveram CPP morreram nos primeiros 30 dias após o procedimento cirúrgico.<sup>12</sup> Utilizando os mesmos critérios, uma investigação recente em 63 centros Europeus encontrou uma incidência de CPP de 7,9% em pacientes cirúrgicos gerais.<sup>13</sup> Em ambos os estudos, a incidência de CPP relacionou-se fortemente com a mortalidade a curto e longo prazo e com o tempo de internação hospitalar (Figura 1).



**Figura 1** – Relação entre o número de CPP, tempo de internação hospitalar e mortalidade a curto e longo prazo no estudo ARISCAT<sup>12</sup> e PERISCOPE<sup>13</sup>

Dentre os fatores associados ao desenvolvimento das CPP encontram-se àqueles relacionados à saúde do paciente e aos efeitos da anestesia e cirurgia. A presença de co-morbidades que afetam o sistema cardiopulmonar ou a resposta imune está fortemente associada ao desenvolvimento de complicações.<sup>11</sup> De acordo com o escore ARISCAT para CPP,<sup>12</sup> a idade, oximetria de pulso pré-operatória, anemia pré-operatória e a presença de infecção respiratória no último mês são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de CPP. Dentre estes fatores, a oximetria de pulso em ar ambiente na posição supina foi o fator relacionado ao paciente mais fortemente associado com o desenvolvimento de CPP. A idade é consistentemente reportada como um forte preditor de CPP e existe um ponto de deflexão evidente aos 80 anos, com um aumento impressionante da incidência das CPP acima deste valor corte.<sup>12</sup>

O tipo de insulto cirúrgico também contribui de forma expressiva para o desenvolvimento de CPP.<sup>11</sup> Todos os procedimentos cirúrgicos abdominais e torácicos envolvem trauma próximo ao diafragma, resultando em pelo menos três tipos de lesão: 1) rompimento funcional dos músculos respiratórios, causado pelas incisões; 2) efeito da dor pós-operatória, limitando a movimentação da musculatura respiratória; e 3) o reflexo de inibição do nervo frênico e outros nervos que inervam os músculos respiratórios.<sup>11</sup> Como consequência, a atividade normal dos músculos respiratórios no período pós-operatório usualmente apresenta-se disfuncional.<sup>11</sup>

Ainda, fatores relacionados à intensidade do insulto cirúrgico, como a duração do procedimento, perda sanguínea e outros, podem também aumentar o risco de CPP. A depressão imune causada pelo trauma cirúrgico é um

---

importante mediador que pode levar ao aumento do risco de complicações infecciosas no pós-operatório.<sup>11</sup> De acordo com o escore ARISCAT,<sup>12</sup> o local da incisão cirúrgica (periférica, intratorácica ou abdominal alta), a duração do procedimento acima de duas horas, bem como a necessidade de cirurgia de emergência são importantes fatores relacionados ao desenvolvimento de CPP.

Por fim, o tipo de anestesia também é um fator importante para os desfechos clínicos de pacientes cirúrgicos. A anestesia geral reduz a capacidade residual funcional pulmonar, com o desenvolvimento imediato de atelectasias nas regiões pulmonares dependentes através de três mecanismos: 1) compressão do tecido pulmonar; 2) absorção do ar alveolar; e 3) diminuição da função do surfactante. O *mismatch* entre ventilação e perfusão resultante provoca aumento do efeito shunt, espaço morto e consequente hipoxemia.<sup>14</sup> Ainda, anestésicos, analgésicos e outras drogas utilizadas podem afetar o centro responsável pelo *drive* respiratório, aumentando o risco de CPP. Por fim, os efeitos imunossupressivos associados à anestesia, a reposição volêmica agressiva e a transfusão de hemocomponentes no intra-operatório também estão associados ao desenvolvimento de complicações.<sup>15</sup>

No período pré-operatório é extremamente importante identificar àqueles pacientes com risco aumentado para CPP. Dentre os escores disponíveis, o escore de ARISCAT é um dos mais utilizados e validado recentemente em uma grande coorte de pacientes cirúrgicos (Tabela 1).<sup>12,13</sup> Baseia-se em sete itens objetivos e facilmente avaliáveis no período pré-operatório. Pacientes com menos de 26 pontos caracterizam-se como baixo risco, entre 26 e 44 risco intermediário e acima de 44, alto risco. Entretanto, a escala deve ser utilizada com cautela uma vez que a calibragem do modelo é sub-ótima em alguns

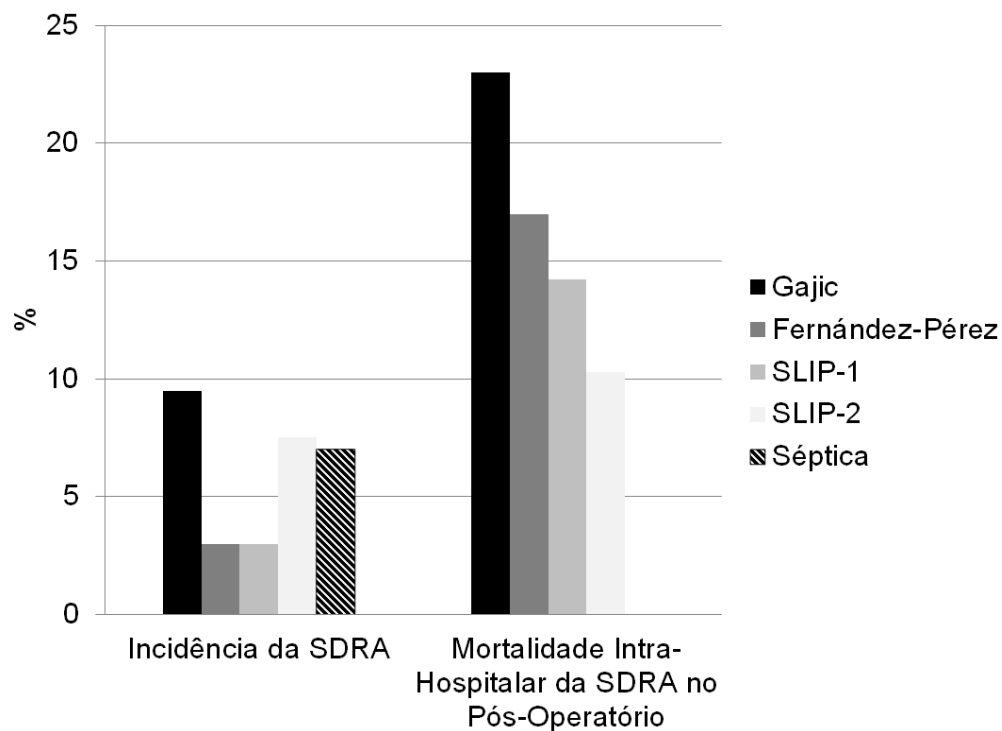
contextos geográficos.<sup>13</sup> A recalibração da escala pode melhorar sua performance em populações homogêneas e com características bem definidas.

<b>Tabela 1 – O escore ARISCAT<sup>12</sup></b>	
<b>Variáveis Preditoras</b>	<b>Pontuação</b>
Idade (anos)	
≤ 50	0
51 – 80	3
> 80	16
SpO <sub>2</sub> pré-operatório	
≥ 96%	0
91 – 95%	8
≤ 90%	24
Infecção respiratória no último mês	
Não	0
Sim	17
Anemia pré-operatória (Hb ≤ 10 g/dL)	
Não	0
Sim	11
Incisão cirúrgica	
Periférica	0
Abdominal alta	15
Torácica	24
Duração da cirurgia (horas)	
< 2	0
2 – 3	16
> 3	23
Procedimento de emergência	
Não	0
Sim	8

*Hb: hemoglobina; SpO<sub>2</sub>: oximetria de pulso em ar ambiente*

Dentre todas as CPP uma das mais temidas e com maior morbimortalidade é a SDRA. A mortalidade de pacientes cirúrgicos que desenvolvem SDRA no pós-operatório é muito maior quando comparada a controles (mortalidade em 60 dias: 27% vs. 1%; mortalidade em um ano: 44% vs. 8%) e a incidência da síndrome é maior do que estimado.<sup>16</sup> Em um estudo recente, a SDRA foi a causa mais frequente de falência respiratória no pós-operatório, com uma incidência total de 3% mas chegando a 7% em procedimentos de aorta e 6% em cirurgias cardíacas.<sup>16</sup> Ainda, em uma grande coorte de

pacientes clínicos e cirúrgicos, a incidência de SDRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca e de aorta foi maior quando comparado a pacientes com SDRA associada a sepse (12% vs. 16% vs. 7%, respectivamente).<sup>17</sup> Mais recentemente, pesquisadores descreveram a incidência da SDRA pós-operatória em 7,5% e a mortalidade da mesma em 10,3% (Figura 2).<sup>18,19</sup>



**Figura 2** – Incidência e mortalidade da SDRA no pós-operatório e em pacientes sépticos de acordo com estudos publicados na literatura

Dentre as medidas preventivas a serem adotadas a fim de diminuir a chance de CPP encontram-se a interrupção do tabagismo, uso de broncodilatadores em pacientes com doença pulmonar crônica, nutrição adequada, ressuscitação volêmica parcimoniosa, analgesia pós-operatória e utilização de estratégias protetoras de ventilação mecânica no intra-operatório, com foco no volume corrente, nível de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) e manobras de recrutamento alveolar.<sup>11</sup>

### **Estratégias protetoras de ventilação mecânica**



A ventilação mecânica é uma terapia de suporte essencial para manter a troca gasosa adequada durante a anestesia para cirurgia. O uso de alto volume corrente durante a cirurgia (entre 10 a 15 ml/kg) foi encorajado durante muito tempo a fim de prevenir hipoxemia e formação de atelectasias em pacientes anestesiados submetidos à cirurgia abdominal e torácica.<sup>20</sup> Entretanto, evidências atuais sugerem que a ventilação mecânica, especialmente com o emprego de alto volume corrente e pressão de platô, tem o potencial de agravar e até mesmo desencadear lesão pulmonar.<sup>21</sup>

A lesão pulmonar associada ao ventilador mecânico resulta da hiperdistensão alveolar cíclica nas áreas pulmonares não-dependentes e na recrutamento e de-recrutamento cíclico de alvéolos colapsados, resultando em dano alveolar ultraestrutural.<sup>22</sup> A estratégia protetora de ventilação mecânica, que refere-se a uso de baixo volume corrente e pressão platô para minimizar a hiperdistensão e ao uso de PEEP para prevenir o recrutamento e de-recrutamento cíclico das unidades pulmonares distais, demonstrou benefício clínico importante em pacientes com SDRA.<sup>23,24</sup>

Estudos sugerem que este tipo de estratégia ventilatória também pode beneficiar pacientes sem SDRA no início da ventilação mecânica,<sup>25</sup> tanto no ambiente cirúrgico<sup>26</sup> quanto na UTI.<sup>27</sup> Está hipótese provém da ideia de que grande parte das CPP, entre elas a temida SDRA, são em grande parte consequência de nossos esforços em ventilar os pacientes e não a simples progressão da doença de base.<sup>28</sup> Foi demonstrado que estratégias lesivas de ventilação mecânica aumentam a permeabilidade alvéolo-capilar, pioram a oxigenação, levam a infiltrados pulmonares, diminuem a complacência pulmonar e causam aumento de citocinas inflamatórias sistêmicas e no lavado

---

broncoalveolar, todos estes, achados também encontrados na SDRA. Assim, questiona-se se a SDRA é uma síndrome consequente aos regimes agressivos utilizados para tratar os doentes graves.<sup>28</sup>

Frente as recentes evidências, nos últimos anos existe uma tendência a mudança do paradigma de *ventilação segura durante a SDRA para prevenção da SDRA* com o uso de baixo volume corrente em pacientes sem SDRA no início da ventilação mecânica.<sup>25,28</sup> O pulmão de pacientes intubados e ventilados pode sofrer insultos diretos como infecção ou aspiração, ou indiretos como sepse, choque, trauma e politransusão. Desta forma, os médicos devem evitar estratégias ventilatórias que podem iniciar ou propagar uma lesão pulmonar adicional.

Apesar dos pacientes cirúrgicos serem frequentemente expostos a períodos mais curtos de ventilação mecânica, existe um vale importante no conhecimento da ventilação destes pacientes e mesmo curtos períodos de ventilação mecânica podem levar a lesão pulmonar.<sup>29</sup> Um estudo observacional recente demonstrou que aproximadamente 25% dos pacientes cirúrgicos avaliados ainda são ventilados com volume corrente acima de 10 ml/kg e 80% são ventilados utilizando zero de PEEP.<sup>30</sup> Ainda, a combinação de baixo volume corrente e PEEP acima de 5 cmH<sub>2</sub>O foi encontrado em menos de 4% dos pacientes. Estes achados foram confirmados posteriormente em um novo estudo, onde aproximadamente 30% dos pacientes cirúrgicos receberam estratégias não protetoras de ventilação mecânica.<sup>31</sup> Os mesmos achados mantem-se em pacientes com SDRA e submetidos a cirurgia, uma população que certamente se beneficia da estratégia protetora de ventilação mecânica.<sup>32</sup> Aproximadamente 47% dos pacientes que recebiam uma estratégia protetora

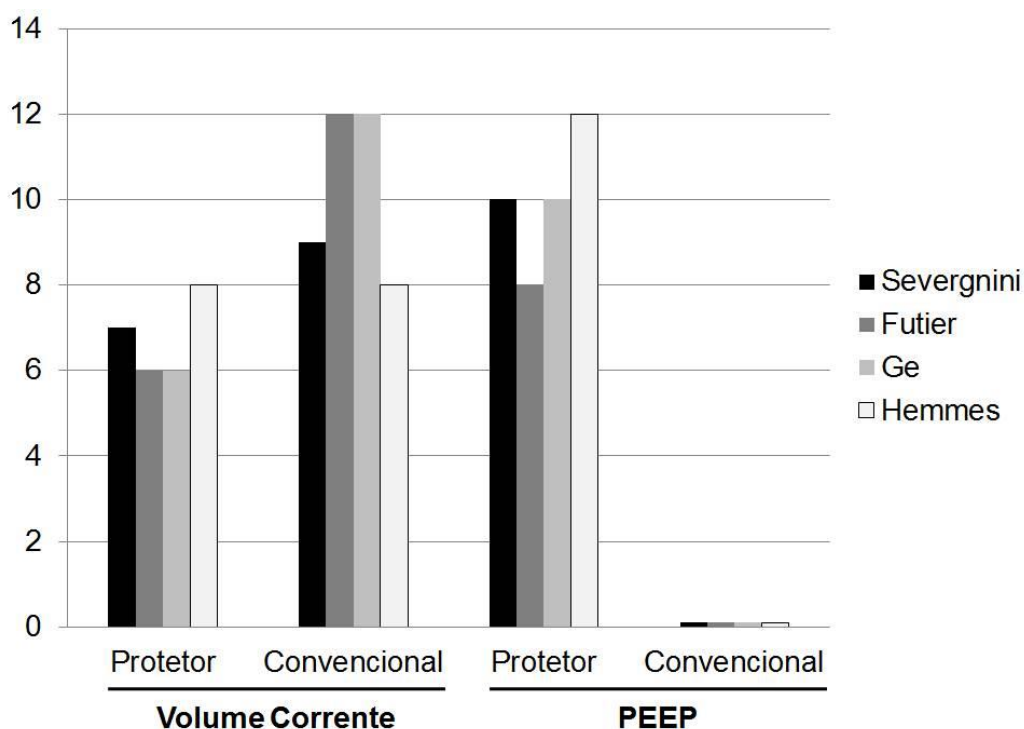
de ventilação mecânica no pré-operatório não foram ventilados de forma protetora no intra-operatório.<sup>33</sup>

No ano de 2000, demonstrou-se que a redução do volume corrente de 12 para 6 ml/kg de peso predito (PBW) melhorou a mecânica pulmonar de pacientes submetidos a cirurgia usando circulação extracorpórea.<sup>34</sup> Cinco anos após, um novo estudo demonstrou redução dos níveis de marcadores inflamatórios no lavado broncoalveolar de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com a redução do volume corrente de 12 para 8 ml/kg PBW.<sup>35</sup> Finalmente, Michelet *et al.* demonstraram uma forte associação entre a redução do volume corrente e melhor oxigenação e menor tempo de ventilação mecânica no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia torácica.<sup>36</sup>

Estes achados pré-clínicos foram recentemente confirmados em três grandes estudos randomizados.<sup>37-39</sup> Foi demonstrado que o uso de baixo volume corrente em cirurgia abdominal (6-7 vs. 9-12 ml/kg PBW) está associado com melhor função pulmonar no pós-operatório<sup>37</sup> e redução expressiva na incidência de CPP.<sup>38</sup> Ainda, achados ainda mais expressivos foram descritos com a redução do volume corrente (6 vs. 10-12 ml/kg PBW) em pacientes submetidos a cirurgia de coluna.<sup>39</sup>

Grande parte dos estudos avaliando estratégias protetoras de ventilação mecânica durante anestesia geral para cirurgia compara a combinação entre volume corrente baixo e PEEP alto na estratégia protetora com a combinação entre volume corrente alto e PEEP baixo na estratégia convencional. Por exemplo, Zupancich *et al.* utilizaram 3 cmH<sub>2</sub>O de PEEP combinado com volume corrente alto contra PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O no grupo utilizando volume

corrente baixo.<sup>35</sup> No maior estudo sobre o tema, Futier *et al.* compararam 0 cmH<sub>2</sub>O de PEEP no braço convencional com volume corrente alto contra 8 cmH<sub>2</sub>O de PEEP no braço protetor.<sup>38</sup> Dessa forma, nestes estudos, torna-se muito difícil discriminar os efeitos benéficos do baixo volume corrente dos benefícios de altos níveis de PEEP (Figura 3).



**Figura 3** – Comparação entre as estratégias ventilatórias nos quatro grandes estudos de estratégia protetora de ventilação mecânica em cirurgia

Ainda, as estratégias de recrutamento alveolar utilizadas também são diferentes entre os estudos citados. Severgnini *et al.* utilizaram aumentos incrementais de volume corrente até atingir uma pressão de platô de 30 cmH<sub>2</sub>O após a indução anestésica, em qualquer desconexão do ventilador e antes da extubação.<sup>37</sup> A estratégia de recrutamento empregado por Futier *et al.* consistiu na aplicação de 30 cmH<sub>2</sub>O de pressão positiva contínua em via aérea por 30 segundos a cada 30 minutos após intubação.<sup>38</sup> Por fim, Ge *et al.* utilizaram

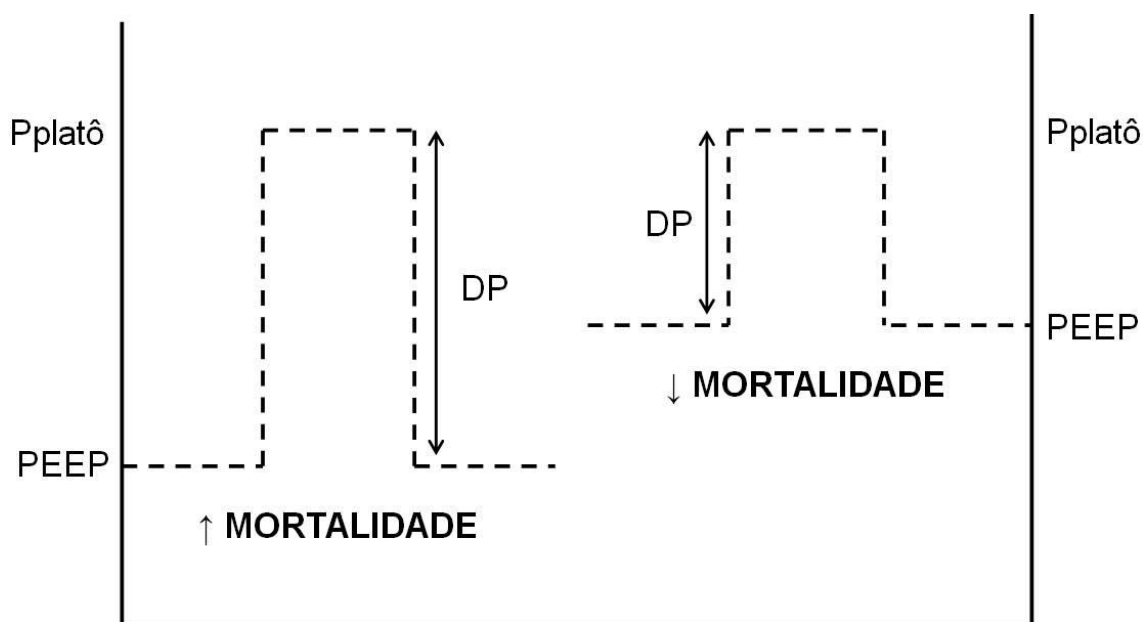
estratégia similar, porém, com 35 cmH<sub>2</sub>O de pressão positiva contínua a cada 15 minutos.<sup>39</sup>

Recentemente, Hemmes *et al.* compararam 0-2 cmH<sub>2</sub>O de PEEP a 12 cmH<sub>2</sub>O in pacientes não obesos submetidos a cirurgia abdominal e ventilados com volume corrente baixo (8 ml/kg PBW).<sup>40</sup> Embora tenha-se formulado a hipótese de que altos níveis de PEEP poderiam estar associados com redução da incidência CPP, o estudo não confirmou este benefício. Ainda, a estratégia utilizando altos níveis de PEEP foi associada com maior incidência de hipotensão e uso de droga vasoativa durante a cirurgia.<sup>40</sup>

Os efeitos da PEEP em pacientes com SDRA também são controversos. Uma análise *post hoc* de estudos em pacientes com SDRA demonstrou associação entre redução de mortalidade e altos níveis de PEEP.<sup>23</sup> Entretanto, estudos mais recentes, falharam em demonstrar que uma simples diferença nos níveis de PEEP entre os pacientes ventilados com volume corrente menor que 6 ml/kg PBW resulta em melhor sobrevida.<sup>41-43</sup> Estes achados sugerem que os resultados positivos encontrados com altos níveis de PEEP em alguns estudos devem-se, essencialmente, a baixa *driving pressure* (definida como a diferença entre a pressão de platô e a PEEP) utilizada na estratégia protetora e não simplesmente aos altos níveis de PEEP (Figura 4).

Estudos em pacientes com SDRA sugerem que a manutenção de uma alta *driving pressure* está relacionada a uma maior mortalidade. Amato *et al.* foram um dos primeiros a demonstrarem que altos níveis de *driving pressure* estão relacionados ao aumento da mortalidade em pacientes com SDRA.<sup>23</sup> Ainda, demonstraram que a utilização de PEEP mais elevada também resultou

em melhor sobrevida mesmo na vigência de aumento da Pplatô, uma vez que a *driving pressure* não alterou significativamente.<sup>23</sup> Em uma coorte de 217 pacientes com SDRA, Estenssoro *et al.* demonstraram que os níveis de *driving pressure* foram capaz de discriminar entre sobreviventes e não-sobreviventes.<sup>44</sup> E por fim, mais recentemente, em uma coorte de pacientes com SDRA estudados tomograficamente, de Matos *et al.* também demonstraram que altos níveis de *driving pressure*, e não altos níveis de pressão de platô, estão associados a maior mortalidade.<sup>45</sup>



**Figura 4** – Demonstração da driving pressure. Os mesmos níveis de pressão de platô resultam em diferentes níveis de driving pressure (DP) devido aos diferentes níveis de pressão ao final da expiração (PEEP).

Em contrapartida a evidência atual, um recente estudo retrospectivo de aproximadamente 29.000 pacientes submetidos à anestesia geral para cirurgia sugeriu que o uso de volume corrente baixo está associado a maior mortalidade em 30 dias comparado a pacientes ventilados com volume corrente mais alto.<sup>46</sup> Os autores sugerem que o uso de baixos níveis de PEEP em sua coorte podem justificar estes achados contraditórios a literatura atual.

Desta forma, avaliando-se à evidência atual, fica impossível distinguir os efeitos independentes do volume corrente e da PEEP nos desfechos clínicos de pacientes submetidos à ventilação mecânica durante procedimentos cirúrgicos e anestesia geral.

## **HIPÓTESE E OBJETIVOS**

---



### **Hipótese**

A utilização de volume corrente baixo e PEEP alto em pacientes cirúrgicos está associado com redução na incidência de complicações pulmonares pós-operatória.

### **Objetivo principal**

Comparar o efeito da estratégia protetora de ventilação mecânica com a estratégia convencional na incidência de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes submetidos à anestesia geral para cirurgia.

### **Objetivos secundários**

- Avaliar o efeito da estratégia protetora de ventilação mecânica na mortalidade hospitalar e tempo de internação em UTI e hospital de pacientes submetidos à anestesia geral para cirurgia.
- Avaliar os efeitos independentes do volume corrente e da PEEP na incidência de complicações pulmonares pós-operatórias, mortalidade hospitalar e tempo de internação em UTI e hospital de pacientes submetidos à anestesia geral para cirurgia.
- Avaliar o efeito da *driving pressure* na incidência de complicações pulmonares pós-operatórias, mortalidade hospitalar e tempo de internação em UTI e hospital de pacientes submetidos à anestesia geral para cirurgia.

## MÉTODOS

---

---

O protocolo desta revisão sistemática e meta-análise e o plano estatístico foi publicado *a priori*.<sup>47</sup> Devido ao grande número de estudos randomizados, houve um desvio do protocolo original e estudos observacionais foram excluídos para aumentar a validade dos resultados finais.

### **Estratégia de busca**

Estudos randomizados foram identificados por uma busca cega realizada por dois autores independentes nos bancos de dados do MEDLINE, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Web of Science* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) até abril de 2014. A estratégia de busca combinou os seguintes *Medical Subject Headings* e palavras-chaves: ([*protective ventilation* OR *lower tidal volume* OR *low tidal volume* OR *positive end-expiratory pressure* OR *positive end expiratory pressure* OR PEEP]). Todos os artigos levantados e referências cruzadas foram avaliados para inclusão.

### **Seleção dos estudos**

Os estudos randomizados elegíveis compararam a ventilação protetora com a ventilação convencional em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) submetidos à anestesia geral para cirurgia. A ventilação protetora foi definida como ventilação utilizando volume corrente baixo ( $\leq 8$  ml/kg de PBW) com ou sem níveis elevados de PEEP ( $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O) e com ou sem manobras de

recrutamento alveolar. A ventilação convencional foi definida com ventilação usando volume corrente alto (> 8 ml/kg PBW) com níveis baixos de PEEP (< 5 cmH<sub>2</sub>O) e sem manobras de recrutamento alveolar. A definição de ventilação protetora e convencional foi feita baseada em diversos estudos na literatura.<sup>38,47</sup> Os autores avaliaram de forma independente a elegibilidade dos estudos baseado nos títulos, resumos, textos completos e em mais informações obtidas diretamente com os autores quando necessário.

### **Avaliação da qualidade metodológica dos estudos**

Dois investigadores conduziram a extração dos dados e avaliaram a qualidade dos estudos incluídos. Para identificar potenciais fontes de vieses foi examinada a ocultação da alocação ao tratamento, cegamento para avaliação dos desfechos e análises, proporção de pacientes perdidos no seguimento e interrupção precoce do estudo. Ainda, a escala de Jadad também foi utilizada para avaliar os estudos.<sup>48</sup>

### **Coleta dos dados individuais dos pacientes**

Os autores correspondentes dos artigos identificados foram contatados via e-mail e uma carta convite foi enviada detalhando os objetivos do trabalho e da colaboração, informações sobre contexto da pesquisa e uma planilha padrão desenvolvida pelos investigadores para imputar os dados individuais dos pacientes. A planilha preenchida foi enviada de volta aos investigadores e qualquer outra comunicação foi mantida via e-mail. Os autores também foram

encorajados a acrescentar dados não publicados originalmente a fim de aumentar a qualidade do banco de dados a ser utilizado.

### **Manejo dos dados, segurança e validação**

Dois investigadores avaliaram os dados individuais enviados pelos autores. Os dados foram aceitos em qualquer formato (SPSS, STATA, Word, Excel e Access) e somente o coordenador da colaboração teve acesso direto aos dados. Ambos os investigadores realizaram a validação dos dados e avaliaram os dados quanto a erros e inconsistências. Diferenças foram resolvidas em consenso.

### **Coleta dos dados clínicos**

Os investigadores preencheram a planilha com os parâmetros ventilatórios colhidos de hora em hora. Como nem todos os autores tinham acesso aos parâmetros colhidos de hora em hora, as medidas foram divididas em três períodos: 1) início da cirurgia (entre a intubação e a primeira hora de cirurgia); 2) meio da cirurgia (tempo total do procedimento dividido por dois); e 3) final da cirurgia (hora final da cirurgia). Os parâmetros ventilatórios coletados foram: pressão de platô, pressão de pico, PEEP, frequência respiratória, fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ), volume-minuto, pressão arterial de oxigênio ( $PaO_2$ ), pressão arterial de gás carbônico ( $PaCO_2$ ) e pH. Os dados de cada estudo foram comparados com os resultados reportados originalmente e as dúvidas foram resolvidas com o investigador principal. Alguns desfechos deste

---

estudo podem diferir levemente dos publicados nos estudos originais uma vez que a definição dos desfechos e a análise dos dados foram padronizadas.

### **Desfechos clínicos**

O desfecho primário foi definido como o desenvolvimento de CPP durante o seguimento (desfecho composto de síndrome do desconforto respiratório, infecção pulmonar *ou* barotrauma, conforme definido pelos autores nos trabalhos originais). Os desfechos secundários incluíram um desfecho composto de CPP *ou* mortalidade intra-hospitalar; mortalidade intra-hospitalar (definido como qualquer morte durante a internação hospitalar); tempo de internação na UTI (definido como o tempo entre a admissão e alta da UTI) e tempo de internação no hospital (definido como o tempo entre a admissão e alta do hospital).

### **Análise estatística**

Todos os pacientes foram analisados de acordo com o grupo a qual eles foram randomizados no estudo original (manutenção do princípio da intenção-de-tratar). Foi utilizado o teste *t*-Student bicaudal para comparação de variáveis respiratórias durante o seguimento e testes de razão de verossimilhança para comparar modelos estatísticos.

Para a análise do desfecho primário foi calculado o risco relativo (RR) com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (95% IC) utilizando-se a regressão logística. Foi utilizado um modelo hierárquico multivariado com

---

características basais dos pacientes como fatores prognósticos (idade, escore do *American Society of Anesthesiologists* [ASA] e presença de fatores de risco para CPP [definido como pneumonia, sepse, choque e/ou transfusão de hemocomponente]).

Para comparar o tempo até o desenvolvimento das CPP ou morte entre os grupos ventilados de forma convencional ou protetora, foi construído um modelo de regressão de Cox utilizando as mesmas covariáveis descritas acima. O tempo-até-evento foi definido como o tempo entre a cirurgia até o evento em dias. Modelos de regressão de risco-proporcional de Cox foram utilizados para avaliar os efeitos simultâneos de múltiplas covariáveis nos diferentes desfechos, censurando os dados no momento da morte, alta hospitalar ou após 30 dias. Em todos os modelos, a variável categórica de desfechos foi testada tendo como referência o grupo ventilado de forma convencional. Por fim, curvas de Kaplan-Meier e o teste *log-rank* foram utilizados para determinar a significância univariada das variáveis estudadas.

As seguintes análises de subgrupo definidas *a priori* foram realizadas para avaliar o efeito das diferentes intervenções no desfecho primário: 1) escore ASA (< 3 vs. ≥ 3); 2) presença de fatores de risco para CPP (sim vs. não); 3) modo ventilatório (pressão vs. volume-controlado); 4) tipo de cirurgia (cardíaca, abdominal, torácica ou ortopédica); 5) índice de massa corpórea (IMC, < 17, 18 – 25, 26 – 30, 31 – 35 ou > 35 kg/m<sup>2</sup>); 6) idade (< 65 vs. ≥ 65 anos); e 7) gênero (masculino vs. feminino).

Para avaliar o efeito individual dos níveis de PEEP nos desfechos, todas as análises foram reavaliadas *post-hoc* em pacientes ventilados com volume

corrente baixo ( $\leq 8$  ml/kg PBW) e estratificadas entre nível baixo ( $< 5$  cmH<sub>2</sub>O) ou alto ( $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O) de PEEP. Ainda, foram construídas curvas de Kaplan-Meier de pacientes ventilados com PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O para comparar a ventilação com volume corrente  $\leq 7$  ml/kg PBW vs. 8 – 10 ml/kg PBW vs.  $> 10$  ml/kg PBW. Todos os valores de corte descritos foram baseados em análises prévias da literatura.<sup>38,47</sup>

Para avaliar o efeito da *driving pressure* ( $\Delta P$  = pressão de platô – PEEP), os pacientes foram divididos de acordo com a mediana da  $\Delta P$  e os desfechos foram analisados tendo como referência o valor de  $\Delta P$  mais alto e ajustado para idade, escore do ASA, presença de fatores de risco para CPP, volume corrente, PEEP e  $\Delta P$  relacionada ao pulmão (definido como a  $\Delta P$  recebida se o paciente tivesse sido ventilado com volume corrente de 6 ml/kg PBW = 6 x Elastância do sistema respiratório).

A análise de regressão PROBIT foi utilizada para caracterizar a relação dose-resposta entre o volume corrente e PEEP utilizado no intra-operatório e a probabilidade de CPP. Um termo quadrático foi utilizado no modelo final.

As variáveis contínuas estão apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil se não distribuída normalmente. As variáveis binárias e categóricas estão apresentadas como frequência e percentual. Todas as análises foram realizadas no programa SPSS v.20 (IBM Corporation, Nova Iorque, EUA) e R v.2.12.0 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria). Para todas as análises um *p*-valor bicaudal  $< 0,05$  foi considerado significativo.



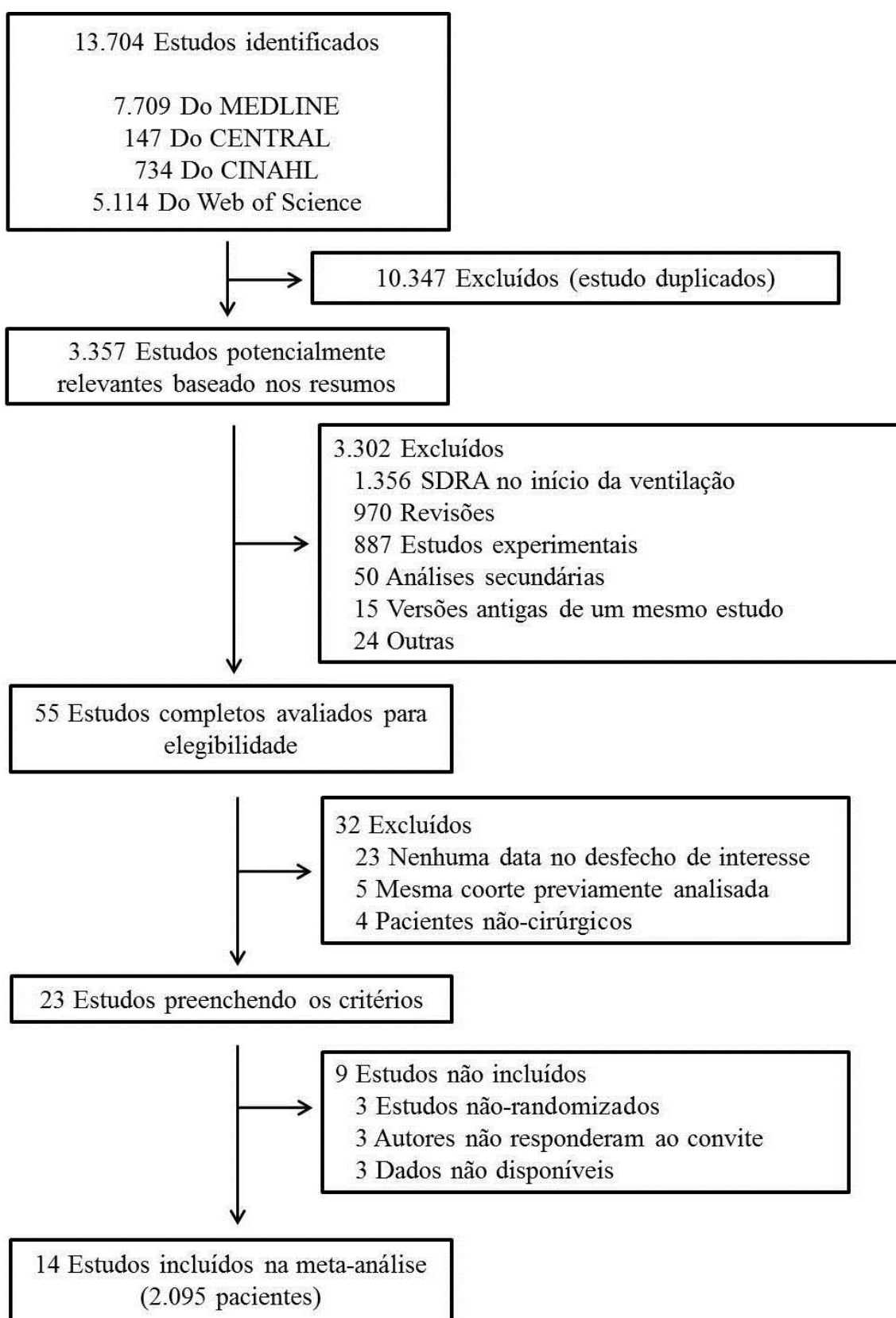
## **RESULTADOS**

---

## **Resultados da busca eletrônica e coleta de dados individuais**

A busca identificou 20 estudos randomizados comparando diferentes níveis de volume corrente e PEEP durante a ventilação mecânica de pacientes cirúrgicos. Dados de seis estudos não foram coletados devido as seguintes razões: 1) o autor correspondente não pode fornecer os dados ou não tinha mais acesso ao banco de dados ( $n = 3$ ),<sup>34,36,49</sup> ou 2) o autor correspondente não respondeu a solicitação ( $n = 3$ ).<sup>50-52</sup> Ao final das buscas foram incluídos 2.095 pacientes de 14 estudos randomizados (Tabela 2 e Figura 5).<sup>35,37,38,40,53-</sup>

<sup>62</sup> As características dos estudos incluídos estão demonstradas na Tabela 2. Em um estudo a diferença entres os dois grupos restringiu-se ao uso de manobras de recrutamento,<sup>62</sup> em um estudo ao uso de manobras de recrutamento e nível de PEEP<sup>40</sup> e em três estudos ao nível de volume corrente.<sup>55,59,60</sup> Nos outros estudos, tanto o volume corrente quanto os níveis de PEEP diferiram entres os dois braços do estudo. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi alta, com 12 estudos usando estratégias adequadas de randomização, seis estudos usando cegamento da análise de dados e somente três estudos apresentando mínimas perdas de seguimento.



**Figura 5** – *Flowchart* da busca na literatura

**Tabela 2 – Características dos estudos incluídos**

Característica	Estudos													
	Wrigge, 2004 <sup>15</sup>	Zupancich, 2005 <sup>16</sup>	Miranda, 2005 <sup>17</sup>	Schilling, 2005 <sup>18</sup>	Wolthuis, 2008 <sup>19</sup>	Lin, 2008 <sup>20</sup>	Weingarten, 2010 <sup>21</sup>	Sundar, 2011 <sup>22</sup>	Treschan, 2012 <sup>23</sup>	Memtsoudis, 2012 <sup>24</sup>	Unzueta, 2012 <sup>25</sup>	Severgnini, 2013 <sup>5</sup>	Futier, 2013 <sup>4</sup>	Hemmes, 2014 <sup>6</sup>
Tipo de cirurgia	Geral	Cardíaca	Cardíaca	Torácica	Geral	Torácica	Abdominal	Cardíaca	Abdominal	Coluna	Torácica	Abdominal	Abdominal	Abdominal
Centros (N)	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	07	30
País	Alemanha	Itália	Holanda	Alemanha	Holanda	China	EUA	EUA	Alemanha	EUA	Espanha	Itália	França	Europa/EUA
Pacientes (N)														
Protetor	29	21	23	75	24	50	20	75	52	10	40	28	200	455
Convencional	33	12	21	35	26	52	20	74	49	14	00	27	200	434
Validade														
Randomização	Sim	NE	Sim	Sim	Sim	NE	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Seguimento, %	95,4	100	100	100	100	100	100	98,7	100	100	100	98,3	100	100
Análise cega	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Parada precoce	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Volume corrente														
Protetor	6	8	6 – 8	5	6	5 – 6	6	6	6	6	6 – 8	7	6 – 8	8
Convencional	12 – 15	10 – 12	6 – 8	10	12	10	10	10	12	12	6 – 8	9	10 – 12	8
PEEP								Escala						
Protetor	10	10	10	0 – 5	10	3 – 5	12	ARDS	5	8	8	10	6 – 8	12
Convencional	0	2 – 3	5	0 – 5	0	0	0	Net	5	0	8	0	0	0 – 2
Escala Jadad	3	3	4	3	3	2	3	4	4	4	3	4	4	4

NE: não especificado; PBW: peso predito; PEEP: pressão positiva ao final da expiração; EUA: Estados Unidos da América

Volume corrente em ml/kg PBW e PEEP cmH<sub>2</sub>O

### **Características dos pacientes e parâmetros ventilatórios**

As características dos pacientes e os parâmetros ventilatórios estão descritos na Tabela 3 e 4. Os pacientes randomizados para ventilação protetora foram ventilados com níveis mais altos de PEEP e frequência respiratória e apresentaram níveis mais altos de PaCO<sub>2</sub> quando comparados àqueles randomizados para o grupo convencional. O volume corrente manteve-se mais baixo durante todo o período de ventilação naqueles pacientes randomizados para estratégia protetora de ventilação.

**Tabela 3 – Características basais dos pacientes incluídos na comparação entre estratégia protetora e convencional**

<b>Características</b>	<b>Ventilação Protetora (n = 1.102)</b>	<b>Ventilação Convencional (n = 993)</b>
Idade, anos	63,2 ± 12,8	64,7 ± 11,9
Feminino, No (%)	411 (37)	375 (38)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,7 ± 4,4	25,7 ± 4,4
ASA, No (%)		
Média ± DP	2,3 ± 0,7	2,3 ± 0,7
1	110 (10)	109 (11)
2	551 (50)	496 (50)
3	419 (38)	367 (37)
4	22 (2)	21 (2)
Tipo de cirurgia, No (%)		
Cardíaca	119 (11)	107 (11)
Torácica	180 (16)	103 (10)
Abdominal	793 (72)	769 (77)
Coluna	10 (1)	14 (1)
Fator de risco, No (%) <sup>a</sup>		
Sim	143 (13)	149 (15)
Pneumonia	5 (0,5)	10 (1)
Sepse	5 (0,5)	10 (1)
Transfusão	89 (8)	89 (9)
Choque	44 (4)	40 (4)

CPP: complicações pulmonares pós-operatórias; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea

<sup>a</sup>Pacientes podem ter mais de um fator

**Tabela 4 – Parâmetros ventilatórios durante a cirurgia de acordo com a estratégia protetora ou convencional de ventilação mecânica**

Parâmetro	Início do Procedimento			Meio do Procedimento			Final do Procedimento		
	Protetor	Convencional	<i>p</i>	Protetor	Convencional	<i>p</i> valor	Protetor	Convencional	<i>p</i>
Volume corrente, ml/kg PBW	7,3 ± 1,0 [1.098]	10,8 ± 1,5 [902]	< 0,01	7,8 ± 1,3 [731]	10,0 ± 1,9 [671]	< 0,01	7,1 ± 1,1 [1.007]	10,3 ± 1,2 [901]	< 0,01
Pressão platô, cmH <sub>2</sub> O	18,8 ± 5,9 [938]	15,9 ± 4,8 [818]	< 0,01	21,3 ± 6,0 [527]	16,5 ± 5,1 [466]	< 0,01	18,4 ± 5,4 [756]	16,8 ± 4,8 [640]	< 0,01
PEEP, cmH <sub>2</sub> O	8,6 ± 3,4 [1.003]	1,3 ± 1,8 [903]	< 0,01	7,3 ± 5,0 [723]	1,1 ± 1,6 [620]	< 0,01	6,0 ± 4,6 [1.086]	1,1 ± 1,9 [977]	< 0,01
Frequência respiratória, mpm	12,4 ± 2,8 [930]	9,9 ± 2,2 [820]	< 0,01	13,0 ± 3,5 [569]	10,3 ± 2,4 [473]	< 0,01	15,1 ± 5,6 [796]	10,3 ± 2,8 [715]	< 0,01
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> , mmHg	404,4 ± 148,0 [321]	415,2 ± 160,3 [233]	0,41	169,1 ± 194,1 [249]	197,9 ± 223,7 [203]	0,14	330,0 ± 148,5 [371]	303,7 ± 135,9 [281]	0,02
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	42,4 ± 6,0 [321]	38,5 ± 7,1 [233]	< 0,01	43,5 ± 6,8 [249]	38,7 ± 8,0 [203]	< 0,01	43,7 ± 7,9 [371]	39,1 ± 6,3 [281]	< 0,01
pH Arterial	7,39 ± 0,06 [321]	7,41 ± 0,05 [233]	< 0,01	7,34 ± 0,06 [249]	7,37 ± 0,06 [203]	< 0,01	7,33 ± 0,08 [371]	7,34 ± 0,10 [281]	0,17

PBW: peso predito; PEEP: pressão positiva ao final da expiração; MPM: movimentos por minuto

---

**Associação entre a estratégia protetora e desfechos clínicos**

A incidência de CPP foi menor nos pacientes ventilados com estratégia protetora comparada à estratégia convencional (RR 0,64; 95% CI 0,46 – 0,88;  $p < 0,01$ ) (Tabela 5 e Figura 6). A incidência do desfecho composto também foi menor nos pacientes recebendo uma estratégia protetora de ventilação mecânica comparada à estratégia convencional (RR 0,69; 95% CI 0,50 – 0,94;  $p = 0,02$ ). A mortalidade hospitalar e o tempo de internação em UTI e hospital foram similares nos dois grupos. Não houve interação significativa para os efeitos da estratégia protetora de ventilação mecânica no desfecho primário em nenhuma análise de subgrupo pré-especificada, como escore de ASA ( $p = 0,87$ ), tipo de cirurgia ( $p = 0,10$ ), IMC ( $p = 0,64$ ) e sexo ( $p = 0,87$ ) (Figura 7).

**Tabela 5 – Desfechos clínicos em pacientes submetidos à cirurgia ventilados com estratégia protetora versus convencional**

<b>Desfecho</b>	<b>Ventilação Protetora (n = 1.102)</b>	<b>Ventilação Convencional (n = 993)</b>	<b>RR Ajustado (95% CI)<sup>a</sup></b>	<b>p valor</b>
Complicações Pulmonares Pós-Operatórias	97 (8,8%)	148 (14,9%)	0,64 (0,46 – 0,88)	< 0,01
Síndrome do desconforto respiratório agudo	20 (1,8%)	51 (5,1%)	0,45 (0,24 – 0,83)	0,01
Barotrauma	12 (1,1%)	29 (2,9%)	0,39 (0,17 – 0,92)	0,03
Suspeita de infecção pulmonar	79 (7,2%)	101 (10,2%)	0,83 (0,58 – 1,20)	0,33
Desfecho composto <sup>b</sup>	116 (10,5%)	162 (16,3%)	0,69 (0,50 – 0,94)	0,02
Mortalidade hospitalar	22 (2,0%)	20 (2,2%)	1,17 (0,52 – 2,62)	0,70
Tempo de internação em UTI, dias	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	-0,20 (-1,41 a 1,00) <sup>c</sup>	0,73
Tempo de internação em hospital, dias	10 (7 – 18)	11 (7 – 18)	-0,61 (-2,80 a 1,57) <sup>c</sup>	0,58

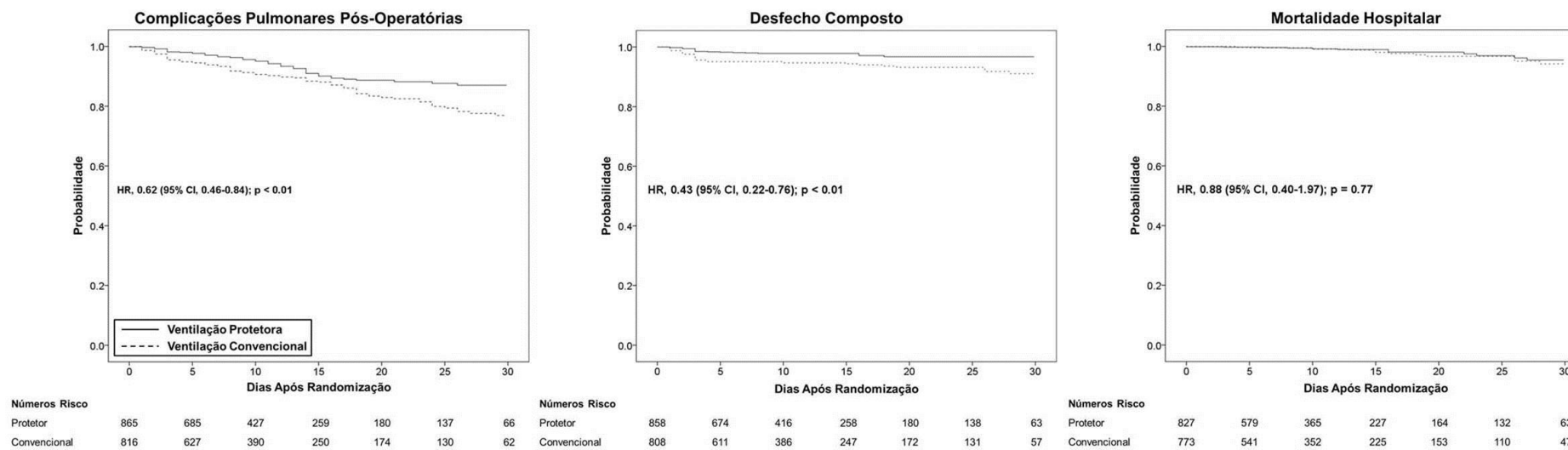
RR: risco relativo; CI: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva

<sup>a</sup>Regressão multivariada com o desfecho de interesse como variável dependente; grupo de ventilação, idade, ASA e presença de fator de risco como variáveis independentes

<sup>b</sup>Composto de complicações pulmonares pós-operatórias ou mortalidade hospitalar

<sup>c</sup>Coefficiente do modelo de regressão linear correspondente usando as mesmas variáveis independentes e efeito randômico como descrito no modelo acima





**Figura 6** – Tempo até as complicações pulmonares pós-operatórias, desfecho composto e mortalidade hospitalar para a estratégia protetora ou convencional de ventilação. Modelos de regressão de Cox ajustados para idade, ASA e presença de fator de risco para CPP

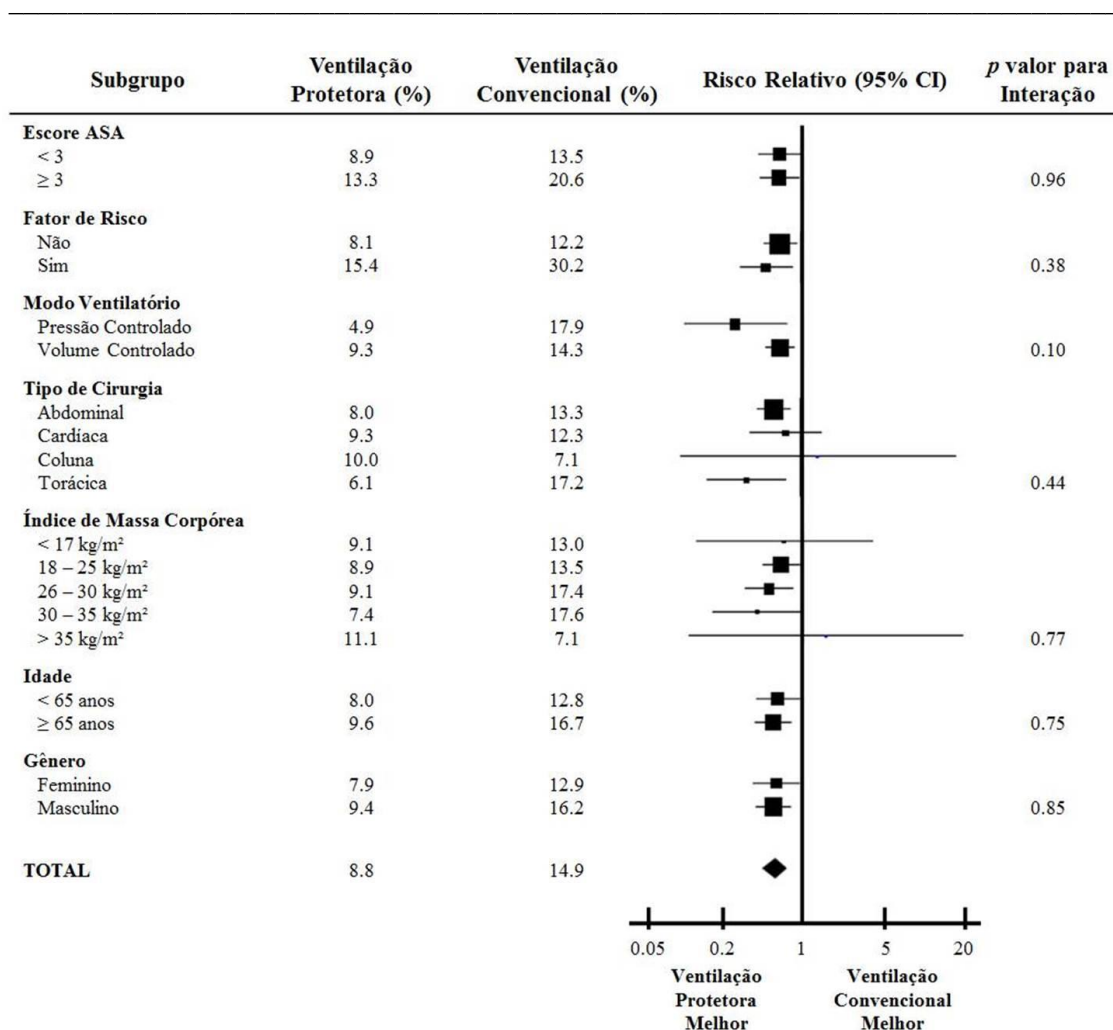


Figura 7 – Risco relativo para os efeitos da estratégia protetora de ventilação mecânica no desfecho primário de acordo com os subgrupos. O tamanho dos quadrados é proporcional ao número de pacientes no subgrupo.

### Associação entre os níveis de PEEP e desfechos clínicos em pacientes ventilados com volume corrente baixo

As características dos pacientes e os parâmetros ventilatórios utilizados nos pacientes ventilados com baixo volume corrente e níveis mais altos ou mais baixos de PEEP estão demonstrados na Tabela 6 e 7. A incidência de CPP foi similar nos pacientes ventilados com altos níveis de PEEP comparado a baixos níveis (RR 0,93; 95% CI 0,64 – 1,37;  $p = 0,72$ ) (Tabela 8 e Figura 8). A incidência do desfecho composto (RR 1,00; 95% CI 0,69 – 1,45;  $p = 0,98$ ), a mortalidade hospitalar e o tempo de internação em UTI e em hospital também foram similares entre os dois grupos. Não houve interação significativa para os

efeitos do PEEP no desfecho primário em nenhuma análise de subgrupo pré-especificada (Figura 9).

**Tabela 6** – Características basais dos pacientes ventilados com volume corrente baixo e PEEP alto ou baixo

Características	PEEP Alto (n = 957)	PEEP Baixo (n = 525)
Idade, anos	63,6 ± 12,8	64,2 ± 12,8
Feminino, No (%)	350 (37)	200 (38)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,9 ± 4,4	25,1 ± 4,3
ASA, No (%)		
Média ± DP	2,3 ± 0,7	2,3 ± 0,7
1	86 (9)	63 (12)
2	488 (51)	241 (46)
3	344 (36)	205 (39)
4	29 (3)	16 (3)
Tipo de cirurgia No, (%)		
Cardíaca	139 (14)	77 (15)
Torácica	70 (8)	53 (10)
Abdominal	738 (77)	395 (75)
Coluna	10 (1)	0 (0)
Fator de risco, No (%) <sup>a</sup>		
Sim	124 (13)	37 (7)
Pneumonia	10 (1)	10 (2)
Sepse	5 (0,5)	3 (0,5)
Transfusão	71 (7)	19 (4)
Choque	38 (4)	5 (1)

CPP: complicações pulmonares pós-operatórias; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea

<sup>a</sup>Pacientes podem ter mais de um fator

**Tabela 7 – Parâmetros ventilatórios durante a cirurgia de pacientes ventilados com volume corrente baixo e PEEP alto ou baixo**

Parâmetro	Início do Procedimento			Meio do Procedimento			Final do Procedimento		
	PEEP Alto	PEEP Baixo	<i>p</i>	PEEP Alto	PEEP Baixo	<i>p</i>	PEEP Alto	PEEP Baixo	<i>p</i> valor
Volume corrente, ml/kg PBW	7,5 ± 1,0 [827]	7,8 ± 0,8 [484]	0,12	7,8 ± 0,9 [406]	7,8 ± 0,9 [376]	0,95	6,7 ± 0,9 [526]	6,9 ± 1,0 [345]	0,11
Pressão platô, cmH <sub>2</sub> O	19,0 ± 5,7 [816]	16,0 ± 4,5 [462]	< 0,01	21,1 ± 6,0 [426]	17,3 ± 5,5 [358]	< 0,01	18,4 ± 5,5 [637]	16,7 ± 4,3 [329]	< 0,01
PEEP, cmH <sub>2</sub> O	8,8 ± 3,3 [904]	1,2 ± 1,2 [462]	< 0,01	7,7 ± 5,0 [626]	1,1 ± 1,3 [455]	< 0,01	6,6 ± 4,5 [945]	1,0 ± 1,4 [525]	< 0,01
Frequência respiratória, mpm	12,4 ± 2,8 [811]	11,4 ± 2,1 [460]	< 0,01	12,9 ± 3,6 [468]	11,8 ± 2,5 [359]	< 0,01	15,6 ± 5,9 [681]	12,0 ± 2,9 [339]	< 0,01
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> , mmHg	422,8 ± 145,7 [249]	342,8 ± 140,5 [73]	< 0,01	174,2 ± 220,2 [180]	148,8 ± 103,0 [76]	0,33	319,3 ± 164,6 [278]	360,7 ± 127,9 [134]	0,01
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	42,2 ± 5,8 [249]	43,5 ± 6,9 [73]	0,10	44,0 ± 7,1 [180]	42,6 ± 6,5 [76]	0,17	43,7 ± 8,3 [278]	43,0 ± 6,0 [134]	0,38
pH Arterial	7,39 ± 0,06 [249]	7,39 ± 0,07 [73]	0,79	7,34 ± 0,06 [180]	7,34 ± 0,06 [76]	0,86	7,34 ± 0,06 [278]	7,33 ± 0,10 [134]	0,19

PBW: peso predito; PEEP: pressão positiva ao final da expiração; MPM: movimentos por minuto

**Tabela 8** – Desfechos clínicos de pacientes submetidos cirurgia e ventilados com volume corrente baixo e com PEEP alto versus PEEP baixo

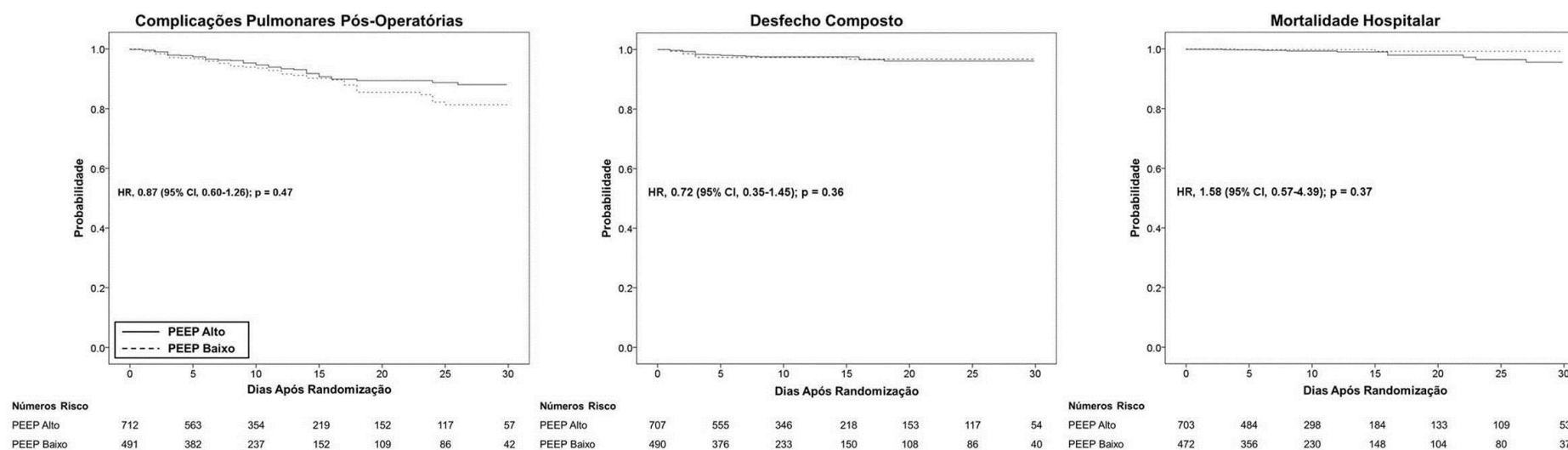
Desfecho	PEEP Alto (n = 957)	PEEP Baixo (n = 525)	RR Ajustado (95% CI) <sup>a</sup>	p valor
Complicações Pulmonares Pós-Operatórias	85 (8,9%)	63 (12%)	0,93 (0,64 – 1,37)	0,72
Síndrome do desconforto respiratório agudo	20 (2,1%)	15 (2,8%)	0,82 (0,38 – 1,74)	0,60
Barotrauma	12 (1,3%)	9 (1,8%)	0,66 (0,25 – 1,77)	0,41
Suspeita de infecção pulmonar	66 (6,9%)	55 (10,4%)	0,81 (0,54 – 1,23)	0,33
Desfecho composto <sup>b</sup>	100 (10,5%)	66 (12,5%)	1,00 (0,69 – 1,45)	0,98
Mortalidade hospitalar	18 (1,9%)	7 (1,3%)	1,34 (0,47 – 3,78)	0,57
Tempo de internação em UTI, dias	0 (0 – 1)	1 (1 – 2)	-0,31 (-1,91 a 1,27) <sup>c</sup>	0,69
Tempo de internação em hospital, dias	10 (7 – 18)	11 (8 – 18)	-0,48 (-3,04 a 2,07) <sup>c</sup>	0,71

RR: risco relativo; CI: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva

<sup>a</sup>Regressão multivariada com o desfecho de interesse como variável dependente; grupo de ventilação, idade, ASA e presença de fator de risco como variáveis independentes

<sup>b</sup>Composto de complicações pulmonares pós-operatórias ou mortalidade hospitalar

<sup>c</sup>Coefficiente do modelo de regressão linear correspondente usando as mesmas variáveis independentes e efeito randômico como descrito no modelo acima



**Figura 8** – Tempo até as complicações pulmonares pós-operatórias, desfecho composto e mortalidade hospitalar para níveis altos ou baixos de PEEP em pacientes ventilados com volume corrente baixo. Modelos de regressão de Cox ajustados para idade, ASA e presença de fator de risco para CPP.

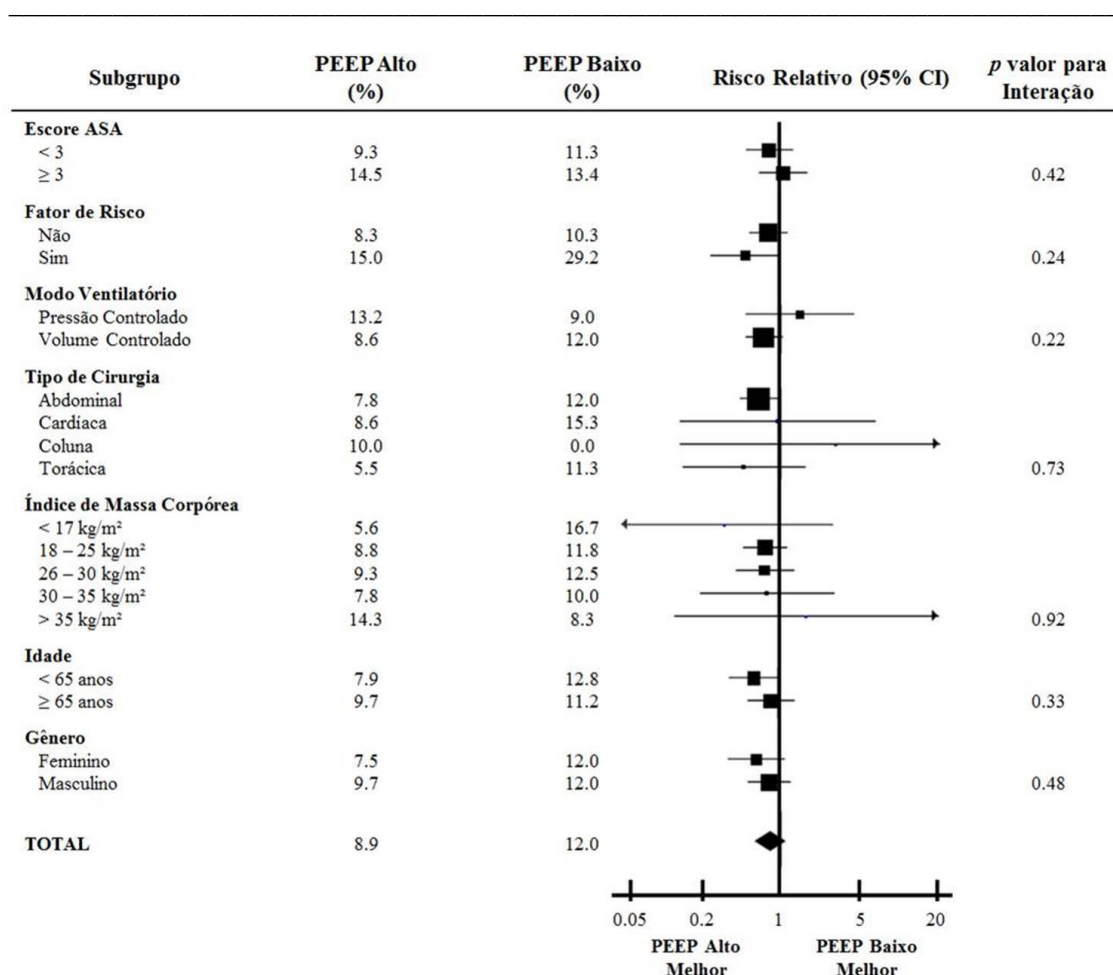


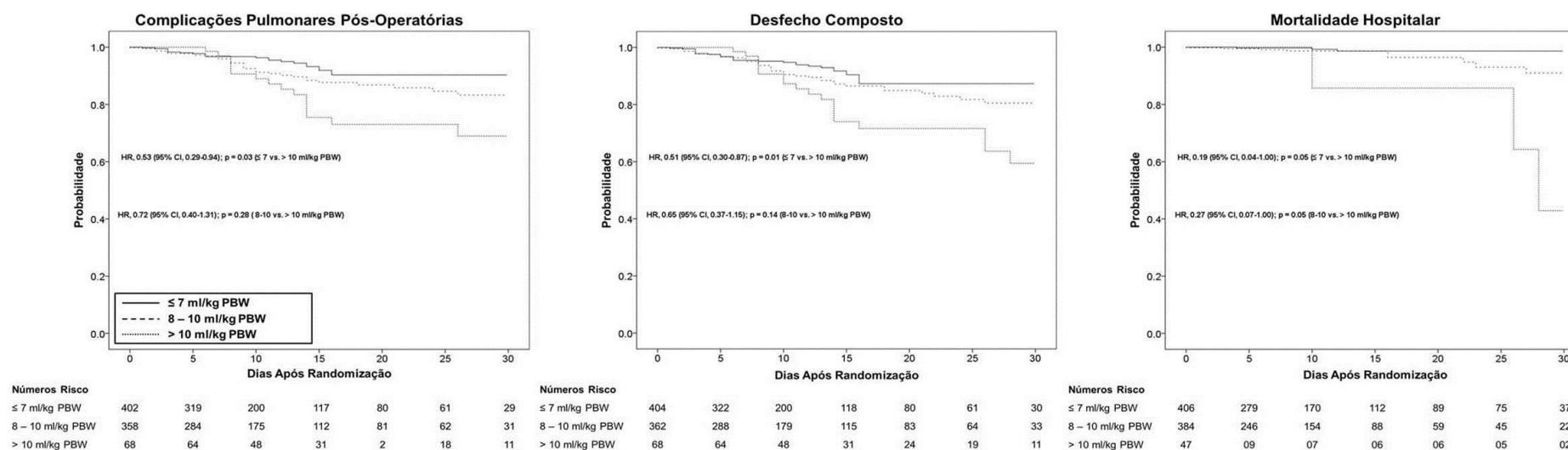
Figura 9 – Risco relativo para os efeitos dos níveis de PEEP no desfecho primário de acordo com os subgrupos. O tamanho dos quadrados é proporcional ao número de pacientes no subgrupo.

### **Associação entre volume corrente e desfechos clínicos em pacientes ventilados com PEEP alto**

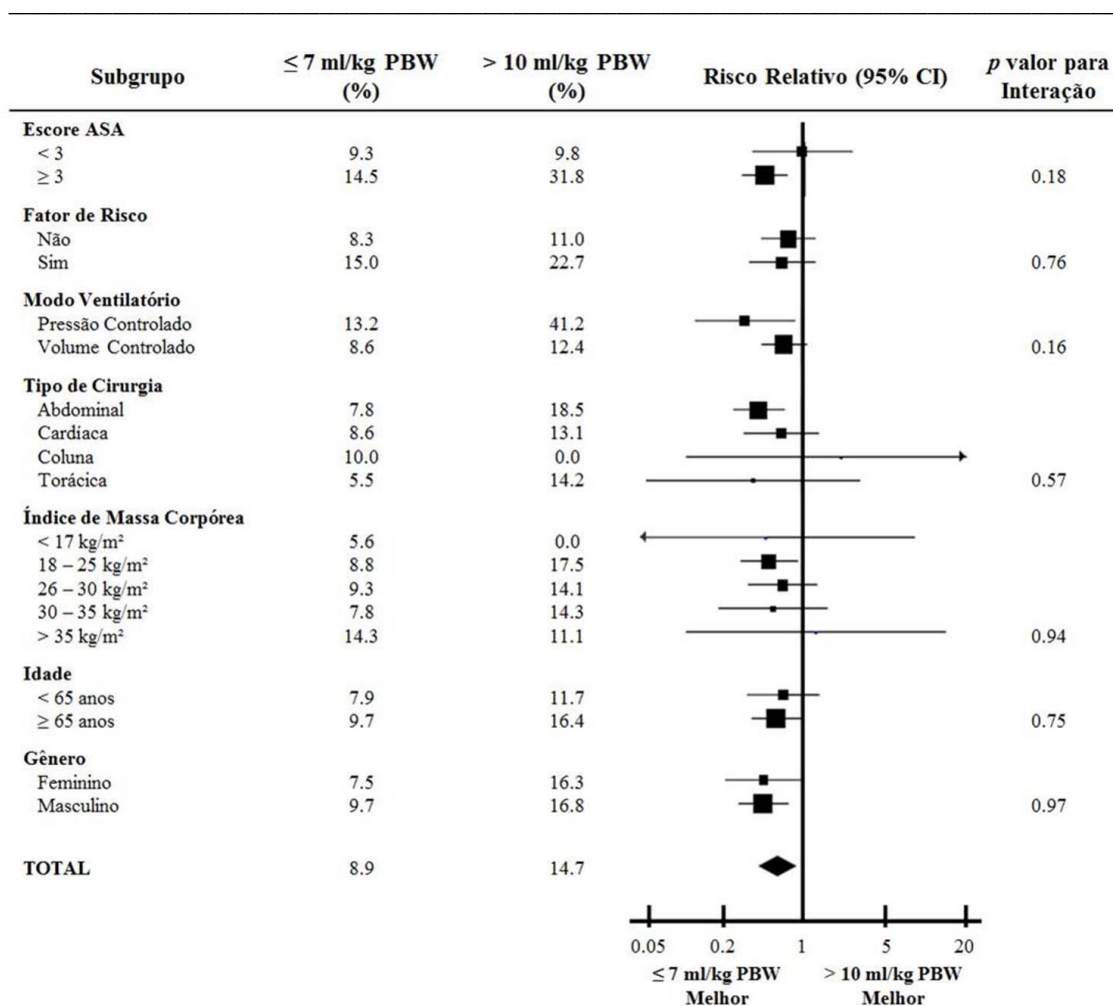
Em pacientes ventilados com PEEP alto ( $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O), a incidência de CPP foi menor nos pacientes ventilados com volume corrente  $\leq 7$  ml/kg PBW comparado aos pacientes ventilados com volume corrente  $> 10$  ml/kg PBW (RR 0,40; 95% CI 0,21 – 0,78;  $p < 0,01$ ) (Figura 10). A incidência do desfecho composto também foi menor nos pacientes ventilados com volume corrente  $\leq 7$  ml/kg PBW comparado aos pacientes ventilados com volume corrente  $> 10$  ml/kg PBW (RR 0,35; 95% CI 0,18 – 0,66;  $p < 0,01$ ). A mortalidade hospitalar foi similar entre os dois grupos. Não houve interação significativa para os

efeitos do volume corrente no desfecho primário em nenhuma análise de subgrupo pré-especificada (Figura 11).





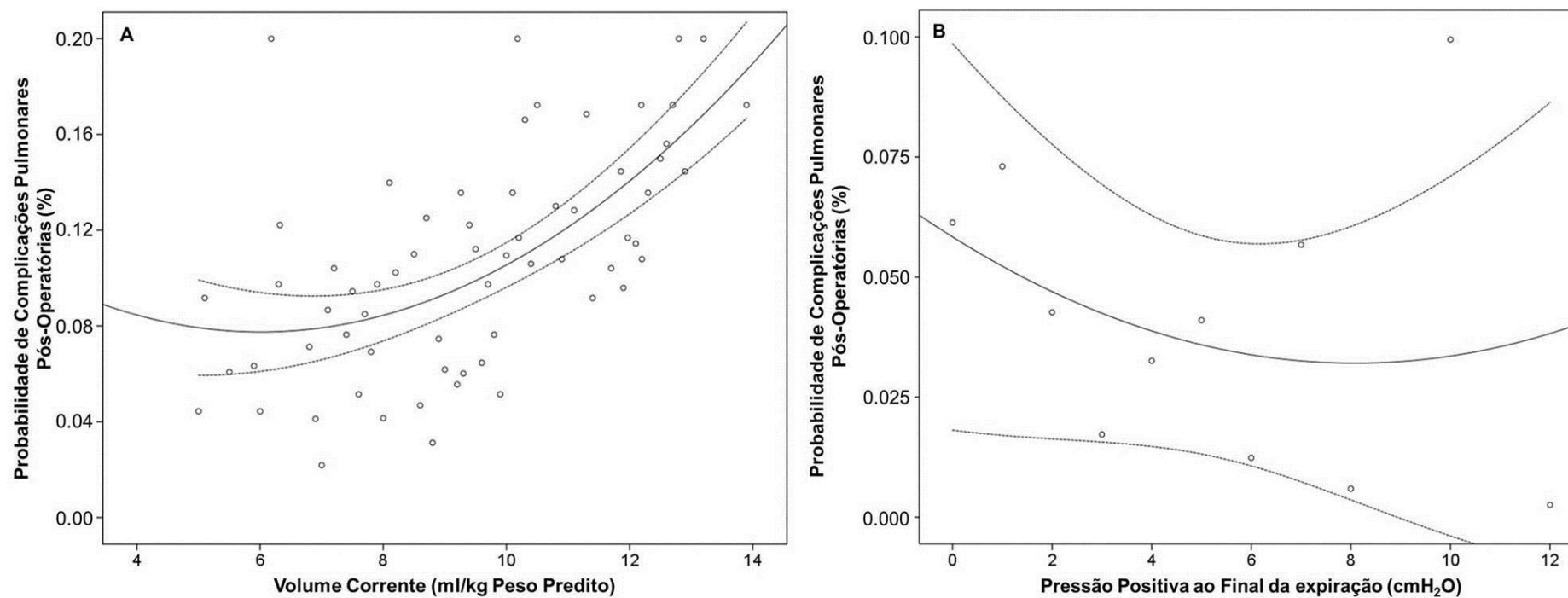
**Figura 10** – Tempo até as complicações pulmonares pós-operatórias, desfecho composto e mortalidade hospitalar para pacientes ventilados com volume corrente ≤ 7 ou > 10 ml/kg PBW e PEEP ≥ 5 cmH2O. Modelos de regressão de Cox ajustados para idade, ASA e presença de fator de risco para CPP.



**Figura 11** – Risco relativo para os efeitos do tamanho do volume corrente no desfecho primário de acordo com os subgrupos. O tamanho dos quadrados é proporcional ao número de pacientes no subgrupo.

### Efeito de dose-resposta entre parâmetros ventilatórios e a probabilidade de complicações pulmonares pós-operatórias

As curvas de relação dose-resposta entre o volume corrente e o nível de PEEP e a probabilidade de CPP estão demonstradas na Figura 12. O  $R^2$  para o termo quadrático do volume corrente foi maior que o da PEEP (0,39 vs. 0,08;  $p < 0,01$ ).



**Figura 12** – Regressão PROBIT demonstrando a curva de dose-resposta entre A) volume corrente médio (ml/kg PBW) e B) PEEP médio (cmH<sub>2</sub>O) utilizado na cirurgia e probabilidade de complicações pulmonares pós-operatórias. Linha sólida: termo quadrático; linha pontilhada: intervalo de confiança de 95%.

**Associação entre *driving pressure* e desfechos clínicos**

As características dos pacientes de acordo com a *driving pressure* durante a cirurgia estão demonstradas na tabela 9. A incidência de CPP foi similar nos dois grupos (Tabela 10 e Figura 13). A incidência de SDRA foi menor no grupo ventilado com  $\Delta P \leq 13$  cmH<sub>2</sub>O (RR 0,35; 95% CI 0,15 – 0,80;  $p = 0,01$ ).

**Tabela 9** – Características basais dos pacientes de acordo com a *driving pressure*

Características	$\Delta P \leq 13$ cmH <sub>2</sub> O ( <i>n</i> = 1.041)	$\Delta P > 13$ cmH <sub>2</sub> O ( <i>n</i> = 1.098)
Idade, anos	63,7 ± 12,7	64,1 ± 12,0
Feminino, No (%)	385 (37)	428 (39)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,0 ± 4,1	26,2 ± 4,3
ASA, No (%)		
Média ± DP	2,3 ± 0,7	2,3 ± 0,7
1	94 (9)	143 (13)
2	520 (50)	538 (49)
3	385 (37)	384 (35)
4	42 (4)	33 (3)
Tipo de cirurgia No, (%)		
Cardíaca	73 (7)	66 (6)
Torácica	125 (12)	187 (17)
Abdominal	822 (79)	845 (77)
Coluna	10 (1)	0 (0)
Fator de risco, No (%) <sup>a</sup>		
Sim	(13)	(12)
Pneumonia	10 (1)	22 (2)
Sepse	5 (0,5)	5 (0,5)
Transfusão	73 (7)	66 (6)
Choque	41 (4)	33 (3)

CPP: complicações pulmonares pós-operatórias; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea

<sup>a</sup>Pacientes podem ter mais de um fator

**Tabela 10** – Desfechos clínicos de pacientes submetidos cirurgia de acordo com a *driving pressure* recebida durante a cirurgia

Desfecho	$\Delta P \leq 13 \text{ cmH}_2\text{O}$ ( <i>n</i> = 1.041)	$\Delta P > 13 \text{ cmH}_2\text{O}$ ( <i>n</i> = 1.098)	RR Ajustado (95% CI) <sup>a</sup>	<i>p</i> valor
Complicações Pulmonares Pós-Operatórias	108 (10,4%)	138 (12,6%)	0,69 (0,45 – 1,08)	0,10
Síndrome do desconforto respiratório agudo	20 (1,9%)	61 (5,6%)	0,35 (0,15 – 0,80)	0,01
Barotrauma	9 (0,9%)	32 (2,9%)	0,24 (0,07 – 0,84)	0,02
Suspeita de infecção pulmonar	81 (7,8%)	104 (9,5%)	0,69 (0,42 – 1,14)	0,15
Desfecho composto <sup>b</sup>	126 (12,1%)	149 (13,6%)	0,73 (0,48 – 1,12)	0,15
Mortalidade hospitalar	23 (2,2%)	20 (1,8%)	1,24 (0,40 – 3,79)	0,71
Tempo de internação em UTI, dias	0 (0 – 1)	1 (0 – 2)	0,57 (–1,08 a 2,21)	0,50
Tempo de internação em hospital, dias	11 (8 – 18)	11 (8 – 19)	–0,23 (–3,05 a 2,59)	0,87

RR: risco relativo; CI: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva

<sup>a</sup>Regressão multivariada com o desfecho de interesse como variável dependente; *driving pressure*, idade, ASA, presença de fator de risco, volume corrente, PEEP e *driving pressure* relacionada ao pulmão como variáveis independentes

<sup>b</sup>Composto de complicações pulmonares pós-operatórias ou mortalidade hospitalar

<sup>c</sup>Coefficiente do modelo de regressão linear correspondente usando as mesmas variáveis independentes e efeito randômico como descrito no modelo acima

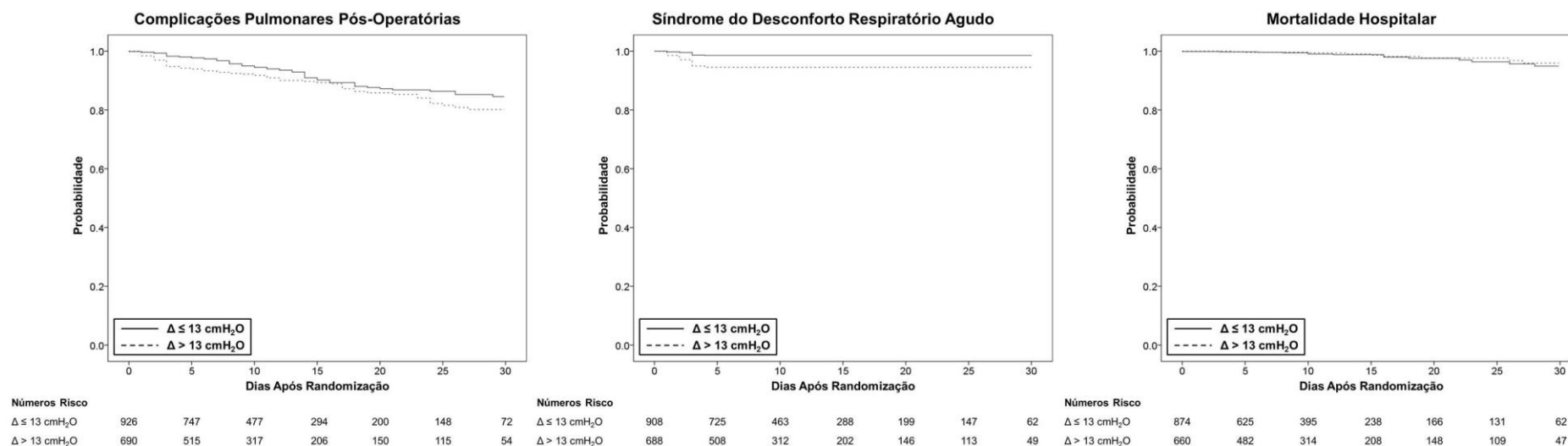


Figura 13 – Tempo até as complicações pulmonares pós-operatórias, síndrome do desconforto respiratório agudo e mortalidade hospitalar para *driving pressure* maior ou menor que 13 cmH<sub>2</sub>O

**DISCUSSÃO**

---

Esta meta-análise de dados individuais de 2.095 pacientes ventilados durante procedimentos cirúrgicos demonstrou que o emprego da ventilação protetora durante o intra-operatório protege os pacientes de complicações pulmonares pós-operatórias. Estes efeitos são mais significativos pelo uso do baixo volume corrente e não pelos altos níveis de PEEP empregados na estratégia. Finalmente, há uma relação de dose-resposta entre o volume corrente e a probabilidade de complicações pulmonares pós-operatórias.

### **Papel da estratégia protetora na prevenção de complicações pulmonares pós-operatórias**

Os achados da presente análise coincidem com os resultados da literatura recente. Futier *et al.* demonstraram que a estratégia protetora de ventilação mecânica combinando volume corrente baixo e PEEP alto reduziu a incidência de CPP de 27,5% para 10,5% comparado com a estratégia convencional em pacientes submetidos a cirurgia abdominal.<sup>38</sup> Ainda, o tempo de internação em hospital foi menor no grupo ventilado com estratégia protetora. Ge *et al.* demonstraram uma redução na incidência de CPP de 43,3% para 6,6% com o uso de estratégia protetora em paciente submetidos a cirurgia de coluna (Figura 14).<sup>39</sup>



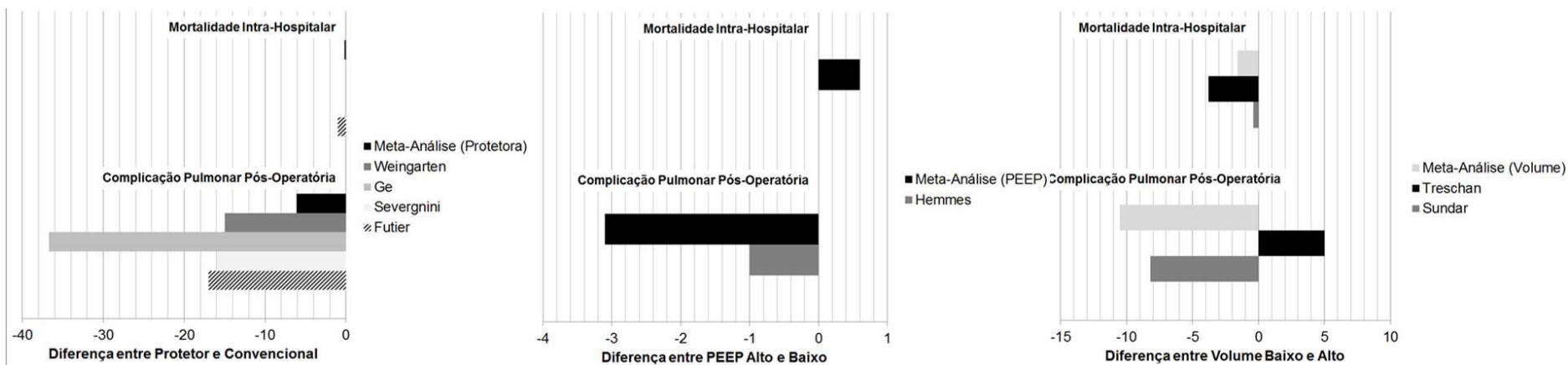


Figura 14 – Comparação entre os resultados da presente meta-análise e dos estudos publicados na literatura

---

O uso da estratégia protetora de ventilação mecânica mostrou ser capaz de reduzir o nível de citocinas inflamatórias no lavado broncoalveolar de pacientes submetidos à cirurgia abdominal,<sup>56</sup> torácica<sup>55</sup> e cardíaca.<sup>35</sup> Ainda, a implementação de um protocolo de ventilação protetora durante o intra-operatório de pacientes submetidos a cirurgias para ressecção de câncer de pulmão foi associado com melhores desfechos pulmonares, como redução na incidência de SDRA e tempo de internação em hospital.<sup>63</sup>

O uso de volume corrente baixo previne a lesão alveolar induzida pela hiperdistensão, processo denominado de *volutrauma*. Entretanto, pode levar a instabilidade alveolar e ao recrutamento e de-recrutamento cíclico dos alvéolos durante a inspiração e expiração, processo conhecido como *atelectrauma*. O uso da PEEP possibilita manter o alvéolo aberto durante toda fase respiratória, prevenindo a lesão pelo *atelectrauma*.<sup>64</sup>

Os achados desta meta-análise confirmam os achados prévios de duas meta-análises convencionais. Em uma grande meta-análise avaliando o impacto da ventilação protetora em pacientes sem SDRA, Serpa Neto *et al.* demonstraram que a estratégia protetora está associada com redução da incidência de SDRA, infecção pulmonar e mortalidade hospitalar.<sup>25</sup> Ainda, em uma nova análise restrita a estudos realizados em centro cirúrgico, o mesmo grupo demonstrou redução da incidência de SDRA e de infecção pulmonar com o emprego de volume corrente baixo e PEEP alto em pacientes cirúrgicos.<sup>26</sup>

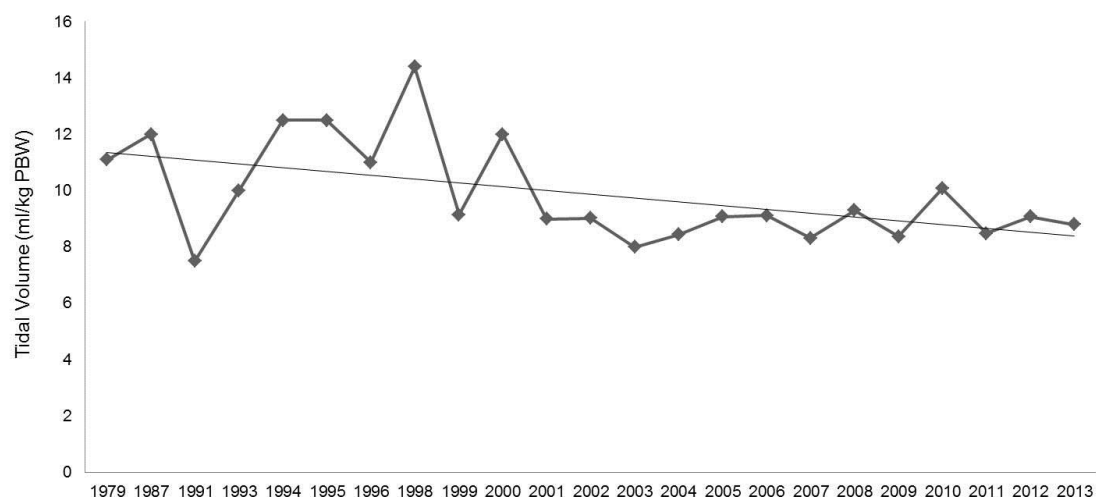
### **Efeito isolado do volume corrente na estratégia protetora de ventilação**

A ideia da lesão causada pelo uso do alto volume corrente vem de estudos pré-clínicos avaliando diferentes volumes correntes em animais saudáveis. Em um elegante estudo, Dreyfuss *et al.* demonstraram que, mesmo ventilados com a mesma pressão de pico, ratos que receberam volume corrente mais alto apresentaram maior permeabilidade vascular e maior lesão ultraestrutural quando comparado àqueles que receberam volume corrente menor.<sup>65</sup> No nível celular, o *volutrauma* resulta em ruptura da membrana celular alveolar, injúria ao citoesqueleto ou matriz extracelular e consequente inflamação através da sinalização intra-celular.<sup>64</sup>

O estresse mecânico causado pelo uso de altos volumes correntes na membrana alveolar também pode levar a disfunção da secreção e função do surfactante pulmonar, levando ao aumento da tensão alveolar superficial e consequente tendência ao colapso.<sup>66</sup> Notadamente, em 1963 Tenney *et al.* demonstraram que para todas as espécies de animais o volume corrente normal é de aproximadamente 6,3 ml/kg, sugerindo que qualquer coisa acima disto é desnecessário.<sup>67</sup> Este é mais um argumento para o uso de baixo volume corrente ou, por que não, volume corrente fisiológico.<sup>68</sup>

Na UTI, após a publicação do estudo da ARDSNet avaliando os efeitos do uso de volume corrente mais baixo em pacientes com síndrome SDRA,<sup>69</sup> observou-se uma diminuição progressiva no volume corrente ao longo da última década, passando de mais de 12 ml/kg para menos de 9 ml/kg PBW (Figura 15).<sup>70,71</sup> Essa tendência está apoiada em inúmeros estudos pré-clínicos em animais demonstrando que a ventilação com volume corrente alto está associada com maior inflamação e lesão pulmonar,<sup>29</sup> pior oxigenação<sup>72</sup> e disfunção vascular<sup>73</sup> mesmo em pulmões saudáveis. Em pacientes cirúrgicos, o

tamanho do volume corrente permaneceu inalterado, apesar dos numerosos estudos randomizados controlados sugerindo benefício do uso de volume corrente baixo durante procedimentos cirúrgicos.<sup>30</sup> A falta de conhecimento da existência e o sub-reconhecimento das CPP, bem como a ideia de que a menor duração da ventilação intra-operatória pode ser menos prejudicial podem explicar a ausência de mudanças nas práticas ventilatórias durante as cirurgias. Ainda, uma ligação causal entre os parâmetros ventilatórios durante a cirurgia e o desenvolvimento de CPP, cuja incidência máxima ocorre entre o terceiro e sétimo dia após a cirurgia, precisa ser formalmente estabelecido.<sup>74</sup>



**Figura 15** – Tendência à redução no tamanho do volume corrente nos trabalhos publicados nos últimos anos

Em nossa meta-análise o uso de baixo volume corrente, mesmo na presença de altos níveis de PEEP, reduziu a incidência de CPP comparado ao uso de volume corrente mais alto. Schilling *et al.* demonstraram que o uso de volume corrente baixo, na presença de níveis similares de PEEP, reduz os níveis de citocinas inflamatórias no lavado broncoalveolar de pacientes submetidos a cirurgia torácica.<sup>55</sup> Em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, comparado com o volume corrente de 10 ml/kg, o uso de 6 ml/kg PBW de

---

volume corrente e mesmo nível de PEEP reduziu a taxa de re-intubações e associou-se a uma maior taxa de pacientes livre de qualquer ventilação nas primeiras seis horas após a cirurgia.<sup>59</sup> Em contrapartida, Treschan *et al.* não encontraram benefício na redução do volume corrente na função pulmonar de pacientes submetidos a cirurgia abdominal alta.<sup>60</sup>

### **Efeito isolado da PEEP na estratégia protetora de ventilação**

Existe evidência suficiente demonstrando que em pacientes com pulmões normais a anestesia geral promove redução do volume pulmonar, o que é o fator determinante para a formação de atelectasias.<sup>75</sup> As atelectasias ocorrem nas áreas pulmonares mais dependentes em 90% dos pacientes sob anestesia geral, independente do agente utilizado.<sup>76</sup> O mecanismo exato de formação da atelectasia ainda não é bem estabelecido mas está relacionado: 1) a um *mismatch* entre o formato modificado da parede torácica pela anestesia e o formato pulmonar;<sup>77</sup> e 2) ao fenômeno de reabsorção gasosa devido a utilização de altas FiO<sub>2</sub>.<sup>75</sup> Atelectasias que se desenvolvem no intra-operatório persistem no período pós-operatório e alterações da oxigenação e da complacência pulmonar correlacionam-se com o tamanho das mesmas.<sup>77</sup>

Apesar de a lesão inicial ser o simples colapso alveolar, outros mecanismos potenciais pelo qual a atelectasia pode promover lesão pulmonar derivam da hiperdistensão de áreas pulmonares aeradas adjacentes, através da aplicação do estresse de cisalhamento na fronteira entre áreas atelectasiadas e aeradas levando a lesão ultraestrutural do endotélio e epitélio vascular, e da produção local e liberação sistêmica de mediadores

inflamatórios.<sup>78</sup> No contexto da teoria dos múltiplos-*hits*, sugere-se que a cirurgia pode exercer um efeito sinérgico ou aditivo a uma estratégia de ventilação mecânica inadequada utilizando alto volume corrente, amplificando a reação biológica as forças mecânicas e sensibilizando os pulmões as CPP.<sup>79</sup>

Como discutido acima, os determinantes mecânicos da lesão pulmonar incluem a hiperdistensão cíclica de áreas pulmonares aeradas (*volutrauma*), recrutamento e de-recrutamento cíclico de unidades pulmonares distais (*atelectrauma*) e a aplicação de uma pressão de platô excessiva (*barotrauma*). Todos estes mecanismos são responsáveis pela produção e liberação sistêmica de mediadores inflamatórios (*biotrauma*).<sup>78</sup> Sugere-se também que as forças mecânicas aplicadas ao pulmão podem gerar compartimentalização (falência de estresse das membranas epitelial e endotelial) e efeitos diretos na vasculatura, que suspeita-se promover a liberação sistêmica de mediadores inflamatórios e levar a disfunção de órgãos distais ao pulmão.<sup>80</sup>

Conforme demonstrado nos estudos discutidos anteriormente, o uso de baixo volume corrente evita a lesão por hiperdistensão (*volutrauma*), entretanto, advoga-se que o seu uso em combinação com baixos níveis de PEEP promove perda de aeração pulmonar e consequente formação de atelectasias.<sup>20</sup> Frente a este achado, múltiplos estudos demonstraram que a aplicação de níveis moderados de PEEP é efetivo em manter o volume pulmonar estável ao final da expiração e diminuir a formação de atelectasias.<sup>81-</sup>  
<sup>83</sup> Ainda, é importante frisar que somente a PEEP não é capaz de reabrir efetivamente um pulmão colapsado e o uso de manobras de recrutamento alveolar é necessário para a completa reabertura das áreas atelectasiadas.

---

Com base nos dados fisiológicos positivos, o uso de altos níveis de PEEP e manobras de recrutamento alveolar passaram a fazer parte da estratégia protetora de ventilação mecânica em conjunto com o uso de baixo volume corrente. Entretanto, um dos malefícios do uso de altos níveis de PEEP e das manobras de recrutamento alveolar é a instabilidade hemodinâmica e a hiperdistensão pulmonar associada a estes quando a manobra é realizada de forma inadequada e os níveis de PEEP não titulados.<sup>84,85</sup>

Em nossa meta-análise o uso de altos níveis de PEEP, na presença do volume corrente baixo, não se associou a redução na incidência de CPP comparado ao uso de níveis mais baixos de PEEP. Até a presente data, somente um estudo randomizado comparou diferentes níveis de PEEP na presença de volume corrente baixo.<sup>40</sup> Neste estudo, conduzido em pacientes submetidos a cirurgia abdominal e ventilados com volume corrente baixo, demonstrou-se que altos níveis de PEEP estão associados a maior instabilidade hemodinâmica e não apresentam benefícios na redução das CPP.<sup>40</sup> Entretanto, a principal crítica a este estudo é que os níveis de PEEP utilizados foram excessivamente altos para pacientes com pulmões previamente saudáveis podendo os efeitos maléficis terem superado os potenciais benefícios e as manobras de recrutamento podem não ter sido as mais efetivas.<sup>86</sup> Em relação a manobra de recrutamento alveolar, Unzueta *et al.* demonstraram que a utilização da manobra na presença de volume corrente baixo diminui o espaço morto alveolar e aumenta a oxigenação comparado ao uso de volume corrente baixo sem recrutamento.<sup>62</sup>

Um dos prováveis mecanismos responsáveis pela ausência do benefício de altos níveis de PEEP em pacientes com pulmões saudáveis foi

---

elegantemente demonstrado em um estudo experimental conduzido por Wakabayashi *et al.* Em um modelo pulmonar isolado e perfundido, os autores demonstraram que a lesão por hiperdistensão (*volutrauma*), mas não a por colapso (*atelectrauma*), ativa diretamente o recrutamento monocitário na vasculatura pulmonar levando a liberação de citocinas na circulação sistêmica.<sup>85</sup> Ainda, Bellani *et al.* demonstraram, em pacientes com SDRA e estudados com a tomografia por emissão de pósitrons, que as regiões sujeitas a recrutamento e de-recrutamento cíclico (*atelectrauma*) não apresentam atividade metabólica aumentada em relação as outras áreas pulmonares.<sup>87</sup>

### **Pontos fortes da meta-análise**

Nesta meta-análise a variabilidade no tratamento ao longo do tempo foi superada pela realização de uma análise conjunta de dados sobre pacientes individuais. O uso desses dados nos permitiu atualizar o número de pacientes e o seguimento após a publicação dos estudos originais. Com o uso dos dados de pacientes individuais tem-se poder suficiente para estudar os diferentes subgrupos e também para avaliar os efeitos individuais da PEEP e do volume corrente. Além disso, até a presente data, este estudo avalia dados sobre a maior população disponível para a comparação dos benefícios da ventilação protetora no ambiente cirúrgico.

### **Limitações**



Esta meta-análise apresenta limitações. Em primeiro lugar, nem todos os investigadores puderam fornecer os dados e, portanto, os dados de seis estudos identificados não foram incluídos.<sup>34,36,49,50-52</sup> Entretanto, os resultados de uma meta-análise convencional, incluindo alguns desses estudos excluídos, estão de acordo com os encontrados na presente análise.<sup>25</sup> Dessa forma pode-se cogitar que os estudos incluídos nesta análise representam todos os estudos de ventilação protetora durante cirurgia. Em segundo lugar, uma vez que o diagnóstico de lesão pulmonar no pós-operatório é baseado em critérios subjetivos, erros de diagnóstico podem subestimar o efeito observado. Entretanto, este fator deve ter afetado igualmente os dois grupos analisados. Em terceiro lugar, não temos informações sobre alguns fatores importantes que poderiam contribuir para o desenvolvimento de complicações pós-operatórias, incluindo, mas não limitado a balanço hídrico, uso de colóides, manobras de recrutamento e analgesia pós-operatória. Por fim, foram analisados diferentes tipos de cirurgia e este pode ter sido um fator de confusão. No entanto, não houve interação entre o tipo de cirurgia e o desfecho primário, de acordo com as análises de subgrupo pré-definidas.

**CONCLUSÕES**

---

- O emprego da estratégia protetora de ventilação mecânica no intra-operatório reduz a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias.
- O uso de volume corrente baixo durante o intra-operatório, independente dos níveis de PEEP, diminui a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias.
- O emprego de altos níveis de PEEP, na vigência de uma ventilação utilizando volume corrente baixo, não acrescenta benefício e não está associado à redução da incidência de complicações pulmonares pós-operatórias.
- A manutenção de uma *driving pressure* mais baixa durante a cirurgia está associada a menor incidência de síndrome do desconforto respiratório agudo no pós-operatório.

## **REFERÊNCIAS**

---

1. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoelt A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012;380:1059-65.
2. Pearse RM, Harrison DA, James P. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care* 2006;10:R81.
3. Jhanji S, Thomas B, Ely A, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust. *Anaesthesia* 2008;63:695–700.
4. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005;242:326–41.
5. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009;360:1418–28.
6. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1368–75.
7. Noordzij PG, Poldermans D, Schouten O, Bax JJ, Schreiner FA, Boersma E. Postoperative mortality in The Netherlands: a population-based analysis of surgery-specific risk in adults. *Anesthesiology* 2010;112:1105–15.

8. Yu PC, Calderaro D, Gualandro DM. Non-cardiac surgery in developing countries: epidemiological aspects and economical opportunities—the case of Brazil. *PLoS One* 2010;5:e10607.
9. Pearse RM, Holt PJ, Grocott MP. Managing perioperative risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *BMJ* 2011;343:d5759.
10. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340:937-44.
11. Canet J, Mazo V. Postoperative pulmonary complications. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:138-43.
12. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, Sabaté S, Mazo V, Briones Z, Sanchis J; ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010;113:1338-50.
13. Mazo V, Sabaté S, Canet J, Gallart L, de Abreu MG, Belda J, Langeron O, Hoeft A, Pelosi P. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* 2014;121:219-31.
14. Kavanagh BP. Perioperative atelectasis. *Minerva Anesthesiol* 2008;74:285-7.
15. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1559-67.

- 
16. Fernández-Pérez ER, Sprung J, Afessa B, Warner DO, Vachon CM, Schroeder DR, Brown DR, Hubmayr RD, Gajic O. Intraoperative ventilator settings and acute lung injury after elective surgery: a nested case control study. *Thorax* 2009;64:121-7.
  17. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, Anderson H 3rd, Hoth JJ, Mikkelsen ME, Gentile NT, Gong MN, Talmor D, Bajwa E, Watkins TR, Festic E, Yilmaz M, Iscimen R, Kaufman DA, Esper AM, Sadikot R, Douglas I, Sevransky J, Malinchoc M; U.S. Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG-LIPS). Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:462-70.
  18. Kor DJ, Lingineni RK, Gajic O, Park PK, Blum JM, Hou PC, Hoth JJ, Anderson HL 3rd, Bajwa EK, Bartz RR, Adesanya A, Festic E, Gong MN, Carter RE, Talmor DS. Predicting risk of postoperative lung injury in high-risk surgical patients: a multicenter cohort study. *Anesthesiology* 2014;120:1168-81.
  19. Kor DJ, Warner DO, Alsara A, Fernández-Pérez ER, Malinchoc M, Kashyap R, Li G, Gajic O. Derivation and diagnostic accuracy of the surgical lung injury prediction model. *Anesthesiology* 2011;115:117-28.
  20. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med* 1963;269:991-6.
  21. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999;116:9S-15S.

- 
22. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010;38:S539-48.
  23. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
  24. 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.
  25. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, Damasceno MC, Schultz MJ. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1651-9.
  26. Hemmes SN, Serpa Neto A, Schultz MJ. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26:126-33.
  27. Serpa Neto A, Nagtzaam L, Schultz MJ. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:25-32.



- 
28. Villar J, Slutsky AS. Is acute respiratory distress syndrome an iatrogenic disease? *Crit Care* 2010;14:120.
29. Hegeman MA, Hemmes SN, Kuipers MT, Bos LD, Jongsma G, Roelofs JJ, van der Sluijs KF, Juffermans NP, Vroom MB, Schultz MJ. The extent of ventilator-induced lung injury in mice partly depends on duration of mechanical ventilation. *Crit Care Res Pract* 2013;2013:435236.
30. Jaber S, Coisel Y, Chanques G, Futier E, Constantin JM, Michelet P, Beaussier M, Lefrant JY, Allaouchiche B, Capdevila X, Marret E. A multicentre observational study of intra-operative ventilatory management during general anaesthesia: tidal volumes and relation to body weight. *Anaesthesia* 2012;67:999-1008.
31. Hess DR, Kondili D, Burns E, Bittner EA, Schmidt UH. A 5-year observational study of lung-protective ventilation in the operating room: a single-center experience. *J Crit Care* 2013;28:533.e9-15.
32. Blum JM, Maile M, Park PK, Morris M, Jewell E, Dechert R, Rosenberg AL. A description of intraoperative ventilator management in patients with acute lung injury and the use of lung protective ventilation strategies. *Anesthesiology* 2011;115:75-82.
33. Chaiwat O, Vavilala MS, Philip S, Malakouti A, Neff MJ, Deem S, Treggiari MM, Wang J, Lang JD. Intraoperative adherence to a low tidal volume ventilation strategy in critically ill patients with preexisting acute lung injury. *J Crit Care* 2011;26:144-51.
34. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Protective Ventilation Attenuates Postoperative Pulmonary Dysfunction in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:514-8.

- 
35. 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;130:378-83.
36. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papazian L, Decamps I, Bregeon F, Thomas P, Auffray JP. Protective Ventilation Influences Systemic Inflammation after Esophagectomy. A Randomized Controlled Study. *Anesthesiology* 2006;105:911-9.
37. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoretti C, de Abreu MG, Schultz MJ, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2013;118:1307-21.
38. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013;369:428-37.
39. Ge Y, Yuan L, Jiang X, Wang X, Xu R, Ma W: Effect of lung protection mechanical ventilation on respiratory function in the elderly undergoing spinal fusion. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013;38:81-5.
40. The PROVE Network Investigators: Higher versus lower positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery - The PROVHILO trial. *Lancet* 2014;[in press].

- 
41. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-36.
42. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-55.
43. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study Investigators. 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.
44. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, Pozo M, Gómez A, Baredes N, Jannello G, Osatnik J. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002 Nov;30(11):2450-6.
45. de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, Santos DC, Borges JB, Amato MB, Barbas CS. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a

- 
- prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care* 2012;16:R4.
46. Levin MA, McCormick PJ, Lin HM, Hosseinian L, Fischer GW. Low intraoperative tidal volume ventilation with minimal PEEP is associated with increased mortality. *Br J Anaesth* 2014;113:97-108.
47. Serpa Neto A, Hemmes SNT, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ. Protective Ventilation Network (PROVENet). Protocol for a systematic review and individual patient meta-analysis of benefit of so-called lung-protective ventilation-settings in patients under general anesthesia for surgery. *Syst Rev* 2014;3:2-6.
48. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
49. 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;30:620-6.
50. Cai H, Gong H, Zhang L, Wang Y, Tian Y. Effect of low tidal volume ventilation on atelectasis in patients during general anesthesia: a computed tomographic scan. *J Clin Anesth* 2007;19:125-9.
51. Yang M, Ahn HJ, Kim K, Kim JA, Yi CA, Kim MJ, Kim HJ. Does a protective ventilation strategy reduce the risk of pulmonary complications after lung cancer surgery?: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:530-7.

- 
52. Ahn HJ, Kim JA, Yang M, Shim WS, Park KJ, Lee JJ. Comparison between conventional and protective one-lung ventilation for ventilator-assisted thoracic surgery. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:780-8.
53. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callsen E, Ottersbach G, Fischer M, Uhlig S, Putensen C. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg* 2004;98(3):775-81.
54. Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, Dekker R, Mekel J, Feelders R, Lachmann B, Bogers A.. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28(6):889-95.
55. Schilling T, Kozyan A, Huth C, Bühling F, Kretzschmar M, Welte T, Hachenberg .. The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg* 2005;101(4):957-65.
56. Wolthuis EK, Choi G, Dassing MC, Bresser P, Lutter R, Dzoljic M, van der Poll T, Vroom MB, Hollmann M, Schultz MJ.. 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.
57. Lin WQ, Lu XY, Cao LH, Wen LL, Bai XH, Zhong ZJ. Effects of the lung protective ventilatory strategy on proinflammatory cytokine release during one-lung ventilation. *Ai Zheng* 2008;27(8):870-3.
58. Weingarten TN, Whalen FX, Warner DO, Gajic O, Schears GJ, Snyder MR, Schroeder DR, Sprung J. Comparison of two ventilatory strategies in

- 
- elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2010;104(1):16-22.
59. Sundar S, Novack V, Jervis K, Bender SP, Lerner A, Panzica P, Mahmood F, Malhotra A, Talmor D. Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2011;114(5):1102–10.
60. Treschan TA, Kaisers W, Schaefer MS, Bastin B, Schmalz U, Wania V, Eisenberger CF, Saleh A, Weiss M, Schmitz A, Kienbaum P, Sessler DI, Pannen B, Beiderlinden M. Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function. *Br J Anaesth* 2012;109(2):263-71.
61. Memtsoudis SG, Bombardieri AM, Ma Y, Girardi FP. The effect of low versus high tidal volume ventilation on inflammatory markers in healthy individuals undergoing posterior spine fusion in the prone position: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2012;24(4):263-9.
62. Unzueta C, Tusman G, Suarez-Sipmann F, Böhm S, Moral V. Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2012;108(3):517-24.
63. 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:R41.
64. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced Lung Injury - Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
65. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal

- volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988 May;137:1159-64.
66. Verbrugge SJ, Böhm SH, Gommers D, Zimmerman LJ, Lachmann B. Surfactant impairment after mechanical ventilation with large alveolar surface area changes and effects of positive end-expiratory pressure. *Br J Anaesth* 1998;80:360–364.
67. Tenney SM, Remmers JE. Comparative quantitative morphology of the mammalian lung: diffusing area. *Nature* 1963;197:54–56.
68. Valente Barbas CS, Neto AS. Changing the focus in acute respiratory distress syndrome: treating is mandatory, but preventing is imperative. *Crit Care Med* 2013;41:2058-9.
69. 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.
70. Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, Oliveira MC, Tierno PF, Dal-Pizzol F, Silva UV, Knibel M, Nassar AP Jr, Alves RA, Ferreira JC, Teixeira C, Rezende V, Martinez A, Luciano PM, Schettino G, Soares M; The ERICC (Epidemiology of Respiratory Insufficiency in Critical Care) investigators. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care* 2013;17:R63.
71. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, Raymondos K, Rios F, Nin N, Apezteguía C, Violi DA, Thille AW, Brochard L, González M, Villagomez AJ, Hurtado J, Davies AR, Du B,

- 
- Maggiore SM, Pelosi P, Soto L, Tomicic V, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Soares MA, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper MA, Bülow HH, Zeggwagh AA, Anzueto A. Evolution of Mortality over Time in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:220-30.
72. Menendez C, Martinez-Caro L, Moreno L, Nin N, Moral-Sanz J, Morales D, Cogolludo A, Esteban A, Lorente JA, Perez-Vizcaino F. Pulmonary vascular dysfunction induced by high tidal volume mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2013;41:e149-55.
73. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, Rana R, St Sauver JL, Lymp JF, Afessa B, Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004;32:1817-24.
74. Thompson JS, Baxter BT, Allison JG, Johnson FE, Lee KK, Park WY. Temporal patterns of postoperative complications. *Arch Surg* 2003;138:596-602.
75. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005;102:838-54.
76. Strandberg A, Tokics L, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Atelectasis during anesthesia and in the postoperative period. *Acta Anesthesiol Scand* 1986;30:154-8.
77. Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L, Secher E, Lundquist H, Brismar B, Hedenstierna G. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anesthesiol Scand* 1992;36:546-53.



- 
78. Dos Santos CC, Slutsky AS. Mechanisms of ventilator-induced lung injury: A perspective. *J Appl Physiol* 2000;89:1645-55.
79. Bouadma L, Dreyfuss D, Ricard JD, Martet G, Saumon G. Mechanical ventilation and hemorrhagic shock-resuscitation interact to increase inflammatory cytokine release in rats. *Crit Care Med* 2007;35:2601-6.
80. Plotz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med* 2004;30:1865-72.
81. Neumann P, Rothen HU, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. *Acta Anesthesiol Scand* 1999;43:295-301.
82. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Prevention of atelectasis during general anesthesia. *Lancet* 1995;345:1387-91.
83. Tokics L, Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H. Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology* 1987;66:157-67.
84. Pinsky MR. The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med* 1997;23:493-503.
85. Wakabayashi K, Wilson MR, Tatham KC, O'Dea KP, Takata M. Volutrauma, but not Atelectrauma, Induces Systemic Cytokine Production by Lung-Marginated Monocytes. *Crit Care Med* 2014;42:e49-

86. Futier E. Positive end-expiratory pressure in surgery: good or bad? Lancet 2014;[in press]
87. Bellani G, Guerra L, Musch G, Zanella A, Patroniti N, Mauri T, Messa C, Pesenti A. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1193-9.

