

# Modulo 1 - Leitura 4 - Manejo da Ventilação Monopulmonar

## Impacto do Volume Corrente nas Complicações após Cirurgia Torácica

*Randal S. Blank, M.D., Ph.D., Douglas A. Colquhoun, M.B.Ch.B., M.Sc., M.P.H., Marcel E. Durieux, M.D., Ph.D., Benjamin D. Kozower, M.D., Timothy L. McMurry, Ph.D., S. Patrick Bender, M.D., Bhiken I. Naik, M.B.B.Ch.*

---

### RESUMO

**Contexto:** O uso de estratégias de ventilação protetora pulmonar (VPP) pode minimizar lesões pulmonares iatrogênicas em pacientes cirúrgicos. No entanto, a identificação de uma estratégia ideal de VPP, especialmente durante a ventilação monopulmonar (VMP), ainda é um desafio. Este estudo examina o papel do manejo ventilatório durante a VMP e seu impacto nos resultados clínicos.

**Métodos:** Os dados foram coletados retrospectivamente nos registros médicos eletrônicos do hospital e no banco de dados da Sociedade de Cirurgia Torácica para pacientes submetidos a cirurgia torácica com VMP entre 2012 e 2014. O volume corrente médio (VC) durante a ventilação com ambos os pulmões e VMP e a pressão de condução do ventilador ( $\Delta P$ ) (pressão de platô - pressão positiva no final da expiração [PEEP]) foram analisados para os 1.019 casos que atenderam aos critérios de inclusão. Associações entre os parâmetros ventilatórios e os resultados clínicos foram examinadas por regressão linear multivariada.

**Resultados:** Após o início da VMP, 73,3%, 43,3%, 18,8% e 7,2% dos pacientes receberam um VC maior que 5, 6, 7 e 8 ml/kg de peso corporal previsto, respectivamente. Foram registrados 184 eventos de desfecho primário e 288 eventos de desfecho secundário. Na modelagem de regressão logística multivariada, o VC estava inversamente relacionado com a incidência de complicações respiratórias (odds ratio, 0,837; IC 95%, 0,729 a 0,958), enquanto  $\Delta P$  previu o desenvolvimento de

morbidade significativa quando modelado com o VC (odds ratio, 1,034; IC 95%, 1,001 a 1,068).

**Conclusões:** Baixo VC por si só (ou seja, na ausência de PEEP suficiente) não foi demonstrado de forma inequívoca como benéfico. Os autores descobriram que uma grande proporção de pacientes continua recebendo VC elevado durante a VMP e que o VC estava inversamente relacionado com a incidência de complicações respiratórias e morbidade pós-operatória importante. Embora o VC baixo (fisiologicamente apropriado) seja um componente importante de uma estratégia de VPP para pacientes cirúrgicos durante a VMP, as evidências atuais sugerem que, sem PEEP adequado, o VC baixo não previne complicações respiratórias pós-operatórias. Assim, o uso de VC fisiológico pode representar um componente necessário, mas não suficiente por si só, da VPP. (Anesthesiology 2016; 124:1286-95)

---

A ventilação mecânica é uma terapia de suporte necessária para pacientes gravemente enfermos e para aqueles que passam por cirurgias importantes. No entanto, a expansão pulmonar fásica sob pressão positiva submete os pulmões a uma variedade de estímulos potencialmente prejudiciais, que podem resultar em lesão pulmonar induzida por ventilador (LPIV) clinicamente significativa. Historicamente, as abordagens para a ventilação mecânica intraoperatória focavam principalmente na prevenção da atelectasia intraoperatória e, portanto, endossavam o uso de volumes correntes (VC) elevados. Estudos experimentais e clínicos mais recentes demonstraram que uma abordagem com VC elevado para o manejo ventilatório pode ser prejudicial. A demonstração de que a ventilação com VC elevado resultou em mortalidade significativamente maior em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) levou ao conceito de estratégias de ventilação "protetora" - ou seja, limitar a superdistensão alveolar por meio da aplicação de VC menores fisiológicos, e essa abordagem representa o padrão de cuidado para pacientes gravemente enfermos com lesão pulmonar. Estudos subsequentes sobre a ventilação com VC elevado em pacientes cirúrgicos em risco de LPIV



### O que Já Sabemos sobre Este Tópico

- Baixo volume corrente é um componente importante da ventilação protetora e pode minimizar lesões pulmonares durante a cirurgia, mas a combinação ideal de volume corrente e pressão positiva no final da expiração (especialmente durante a ventilação com um pulmão) é desconhecida.

### O que Este Artigo nos Diz de Novo

- Uma análise de 1.019 pacientes submetidos à ventilação com um pulmão indicou que um baixo volume corrente na presença de uma baixa pressão positiva no final da expiração está associado a um aumento nas complicações pulmonares. Isso sugere que o baixo volume corrente durante a ventilação com um pulmão é protetor apenas quando acompanhado de uma pressão positiva no final da expiração adequada.

A lesão pulmonar confirmada que resulta de uma abordagem semelhante pode diminuir a inflamação sistêmica e pulmonar<sup>3,4</sup> e melhorar a função pulmonar<sup>3,5</sup> e os resultados clínicos, incluindo complicações pulmonares<sup>6</sup> e permanência hospitalar<sup>6</sup>. Pacientes submetidos a cirurgia torácica podem estar em maior risco de complicações devido a doenças pré-existentes.

---

*Enviado para publicação em 26 de junho de 2015. Aceito para publicação em 23 de fevereiro de 2016. Do Departamento de Anestesiologia (R.S.B., D.A.C., M.E.D., B.I.N.) e Departamento de Cirurgia (B.D.K.), University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia; Departamento de Ciências da Saúde Pública, University of Virginia, Charlottesville, Virginia (T.L.M.); e Departamento de Anestesiologia, University of Vermont College of Medicine, Burlington, Vermont (S.P.B.).*

---

Processos, a natureza da cirurgia planejada, perda de parênquima pulmonar funcional (ressecção pulmonar) e os efeitos prejudiciais da ventilação mecânica, particularmente

a ventilação de um pulmão (OLV). Portanto, esses pacientes podem potencialmente obter um benefício ainda maior com a aplicação de princípios de ventilação protetora. Apesar dos avanços significativos em nossa compreensão da ventilação protetora em pacientes submetidos à ventilação de dois pulmões (TLV), há consideravelmente menos evidências disponíveis para orientar o manejo do OLV, uma técnica comumente usada para otimizar as condições operatórias para cirurgia torácica. Neste estudo, hipotetizamos que volumes correntes grandes e pressões de condução mais elevadas durante o OLV estão associados a um maior risco de complicações pulmonares pós-operatórias e morbidade geral após cirurgia torácica.

## **Materiais e Métodos**

Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da Universidade da Virgínia para Pesquisa em Ciências da Saúde. Os dados foram coletados retrospectivamente dos registros médicos eletrônicos do hospital e do banco de dados da Sociedade de Cirurgias Torácicas (STS) de todos os pacientes submetidos a cirurgia torácica com ventilação de um pulmão (OLV) entre 1 de janeiro de 2012 e 30 de junho de 2014. Os casos foram excluídos por motivos como idade inferior a 18 anos e dados de altura e/ou peso incompletos. Um total de 1.232 casos atendeu aos critérios iniciais de inclusão. Além disso, excluímos casos devido a reoperação, dados incompletos ou duplicação errônea de registros de casos. A coorte final do estudo consistiu em 1.019 casos. As características demográficas e clínicas dos pacientes incluíram idade, sexo, altura, peso e diagnósticos médicos. Os parâmetros do ventilador registrados durante a ventilação de dois pulmões (TLV) e OLV incluíram volumes correntes (VT), pressão positiva ao final da expiração (PEEP), pressões de platô do ventilador (Pplat), fração inspirada de oxigênio, dióxido de carbono expiratório e frequência respiratória. Os parâmetros de ventilação para TLV foram registrados por um período de 5 minutos começando 10 minutos antes do início do OLV. Para o OLV, o período de 5 minutos começou 10 minutos após o início do OLV. A prática padrão durante o período do estudo incluiu o início do OLV bem antes da incisão na parede torácica. Portanto, a transição de TLV para OLV no estudo geralmente reflete uma transição para o OLV bem antes da abertura da pleura. Além disso, como o período de 5 minutos começou 10 minutos após o início do OLV, o pulmão não ventilado pode ser considerado pelo menos parcialmente colapsado. O VT foi calculado com base no peso corporal real (ABW) e no peso corporal previsto (PBW). O PBW foi calculado da seguinte forma: PBW para homens =  $50 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg} \times (\text{Altura [polegadas]} - 60)$ ; PBW

para mulheres =  $45,5 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg} \times (\text{Altura [polegadas]} - 60)$ . O banco de dados da STS foi usado para obter informações para previsão de risco com base em modelos de risco de cirurgia torácica previamente publicados e para informações específicas sobre resultados pós-operatórios. As definições de preditores de risco e eventos específicos de resultado estão conforme especificado pela STS (STS GTSD Versão 2.3, atualizado em janeiro de 2015) e estão disponíveis no seguinte link:

[http://www.sts.org/sites/default/files/documents/STSThoracicDataSpecsV2\\_3.pdf](http://www.sts.org/sites/default/files/documents/STSThoracicDataSpecsV2_3.pdf) (acessado em março 21 de 2016).

O candidato preditor de risco - morbidade pré-operatória significativa - foi definido para incluir qualquer paciente com diagnóstico pré-operatório de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica e/ou diabetes mellitus.

O desfecho primário foram as complicações respiratórias, incluindo traqueostomia, empiema que requer tratamento, pneumonia, reintubação, suporte inicial de ventilador por mais de 48 horas, SDRA (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo), fístula broncopleural, embolia pulmonar, vazamento de ar por mais de 5 dias, atelectasia que requer broncoscopia e insuficiência respiratória. A complicação secundária foi a morbidade pós-operatória global, incluindo todas as complicações respiratórias listadas anteriormente e complicações não respiratórias importantes, como retorno inesperado à sala de cirurgia, arritmias atriais ou ventriculares que requerem tratamento, infarto do miocárdio, sepse, insuficiência renal, evento neurológico central inesperado, admissão inesperada na unidade de terapia intensiva e vazamento anastomótico.

A pressão de condução ( $\Delta P$ ) e a complacência estática ( $C_s$ ) foram definidas e calculadas da seguinte forma:  $\Delta P = P_{\text{plat}} - PEEP$ ;  $C_s = VT / (P_{\text{plat}} - PEEP)$ .

## **Análise Estatística**

Resumos e estatísticas descritivas foram obtidos para todos os dados clínicos. Os volumes correntes (VT) durante TLV e OLV foram calculados em relação ao peso corporal real (ABW) e ao peso corporal previsto (PBW).

Variáveis categóricas foram comparadas usando testes qui-quadrado, e variáveis contínuas foram comparadas entre grupos de pacientes usando médias e o teste t de duas amostras. Mudanças dentro dos pacientes de TLV para OLV foram comparadas usando testes t pareados para variáveis contínuas e o teste de McNemar para variáveis

discretas. Associações entre variáveis contínuas foram avaliadas usando correlação de Pearson.

A associação dos desfechos primários e secundários com as características do paciente e da cirurgia foi avaliada usando regressão logística multivariada. Os modelos de regressão foram construídos com variáveis identificadas a priori, com base em estudos anteriores,<sup>7–9</sup> como preditores significativos de resultados adversos após cirurgias torácicas importantes. Como houve menos eventos de desfecho primário do que secundário, a adesão à regra estatística que permite 10 eventos de desfecho por preditor exigiu um conjunto reduzido de preditores nos modelos de desfecho primário.<sup>10</sup> Os dados do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) estavam ausentes em 37,4% dos pacientes da coorte. Como os dados dos testes espirométricos, incluindo o FEV1, são mais propensos a estar disponíveis em pacientes com doença pulmonar avançada e/ou naqueles submetidos a cirurgia de ressecção pulmonar importante, a ausência de tais dados por si só pode representar um preditor significativo. Para controlar possíveis confundimentos, adicionamos uma variável indicadora de "FEV1 ausente" e substituímos os dados de FEV1 ausentes por zeros. Essa abordagem deixa o coeficiente de FEV1 idêntico à condição em que os dados foram restritos apenas a pacientes com FEV1 não ausente e modela separadamente o risco para esses pacientes com dados de FEV1 ausentes.

A área sob a curva característica de operação do receptor foi usada para avaliar a sensibilidade e a especificidade dos modelos de regressão.

Diferenças foram consideradas significativas em valores de P inferiores a 0,05. Todas as análises estatísticas foram realizadas no R (versão 3.1.3; R Foundation for Statistical Computing, Áustria. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acessado em 21 de março de 2016).

## Resultados

As características de base dos pacientes e as frequências dos procedimentos estão apresentadas na tabela 1. A Figura 1 mostra a formação da coorte final do estudo. A Tabela 2 apresenta os parâmetros de ventilação durante os períodos de TLV e OLV. A média do VT durante o TLV foi de 6,0 ml/kg ABW e 7,3 ml/kg PBW. Após o início do OLV, a média do VT diminuiu de 6,0 para 4,9 ml/kg ABW ( $P < 0,001$ ) e de 7,3 para 5,9 ml/kg PBW ( $P < 0,001$ ). A Pplat aumentou de 17,7 para 21,7 cm H<sub>2</sub>O ( $P < 0,001$ ), o dióxido de carbono expiratório final aumentou de 37,4 para 39,5 mmHg ( $P < 0,001$ ) e a

frequência de casos que utilizavam PEEP maior ou igual a 5 cm H<sub>2</sub>O aumentou de 32,5 para 46,6% (P < 0,001). A complacência estática diminuiu durante essa transição de 35,6 para 23,2 ml/cm H<sub>2</sub>O (P < 0,001).

O valor médio de PEEP durante o OLV para a coorte foi de 4,2 cm H<sub>2</sub>O (DP, 1,6 cm H<sub>2</sub>O), e isso não diferiu significativamente entre pacientes que desenvolveram complicações (4,2 cm H<sub>2</sub>O) e aqueles que não desenvolveram (4,2 cm H<sub>2</sub>O).

Em relação ao ABW, 42,4% desta coorte recebeu VT maior que 5 ml/kg durante o OLV, 19,4% receberam mais

*Tabela 1. Características Iniciais dos Pacientes e Procedimentos*

	N = 1,019, n (%), Median (IQR)
Age at surgery	63 (54–71)
Female sex	481 (47.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.6 (23–30)
Zubrod score	1 (1–1)
ASA status	3 (2–3)
Renal dysfunction	22 (2.2)
Current smoker	205 (20.1)
Induction chemotherapy or radiation	141 (13.8)
Preoperative steroid therapy	66 (6.5)
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	78 (59–93)
Major preoperative morbidity	336 (33.0)
Blood product transfusion	46 (4.5)
VATS	616 (60.5)
Thoracotomy	325 (31.9)
Other approach	78 (7.7)
Wedge resection	167 (16.4)
Bilobectomy/pneumonectomy	33 (3.2)
Esophageal procedure	145 (14.2)
Lung transplantation	25 (2.5)
Pleura/diaphragm/mediastinal/chest wall	219 (21.5)
Segmentectomy/lobectomy	285 (28.0)
Other thoracic procedure	145 (14.2)

Baseline patient and procedural characteristics are shown as percentages of the total cohort or as median values.

ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = body mass index; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 s; IQR = interquartile range; VATS = video-assisted thoracoscopic surgery.

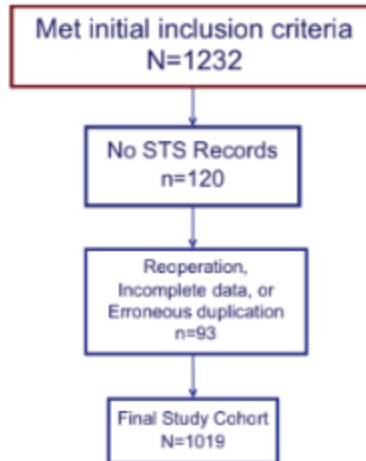
Em relação ao peso corporal real (ABW), 42,4% desta coorte recebeu VT maior que 5 ml/kg durante o OLV, 19,4% receberam mais de 6 ml/kg, 6,6% mais de 7 ml/kg e 2,3% mais de 8 ml/kg. Em relação ao peso corporal previsto (PBW), a porcentagem de pacientes que receberam VT maior que 5, 6, 7 e 8 ml/kg durante o OLV foi de 73,3%, 43,3%, 18,8% e 7,2%, respectivamente (dados não mostrados).

A frequência e os tipos de morbidades importantes são mostrados na tabela 3. Modelos de regressão logística multivariada para os desfechos primários e secundários estão na tabela 4. Em geral, os preditores de risco do paciente e do procedimento estavam de acordo com modelos previamente publicados na literatura cirúrgica. Os preditores de risco para o desfecho primário incluíram escore Zubrod, FEV1 pré-operatório, incisão de toracotomia e procedimentos de segmentectomia/lobectomia. Preditores significativos para o desfecho secundário incluíram idade do paciente, escore Zubrod, quimioterapia e/ou radioterapia de indução, FEV1, incisão de toracotomia, cirurgia esofágica, procedimentos de segmentectomia e lobectomia e transfusão de produtos sanguíneos.

O VT estava inversamente relacionado com a incidência do desfecho primário - complicações respiratórias (razão de chances [OR], 0,837; IC 97,5%, 0,729 a 0,958). Assim, um aumento de 1 ml/kg de PBW estava associado a uma redução de aproximadamente 16% no risco de complicações respiratórias. A relação entre o VT e a morbidade importante foi qualitativamente semelhante e se aproximou, mas não atingiu, significância estatística ( $P = 0,08$ ). A relação inversa entre o VT e o desfecho primário também foi vista no modelo 2 (OR, 0,854; IC 97,5%, 0,748 a 0,973), que excluiu  $\Delta P$  e incluiu PEEP, embora o PEEP em si não tenha sido preditivo para o desenvolvimento de nenhum dos desfechos. A pressão de condução do ventilador ( $\Delta P$ ) foi identificada como um fator de risco para o desenvolvimento do desfecho secundário (OR, 1,034; IC 97,5%, 1,001 a 1,068) no modelo 1. Cada unidade de pressão de condução (1 cm H<sub>2</sub>O) foi associada a um aumento de 3,4% no risco de morbidade importante. Quando modelado sem o VT (modelo 3), o efeito do  $\Delta P$  se aproximou,

*Figura 1. Derivação da Coorte do Estudo. STS = Sociedade de Cirurgias Torácicas.*





*Tabela 2. Características da Ventilação durante TLV e OLV*

**Table 2.** Characteristics of Ventilation during TLV and OLV

Ventilator Variable	TLV, Mean (SD)	OLV, Mean (SD)	P Value
Tidal volume (ml)	458.8 (110.8)	370.9 (87.8)	< 0.001
Tidal volume (ml/kg PBW)	7.3 (1.9)	5.9 (1.5)	< 0.001
Tidal volume (ml/kg ABW)	6.0 (1.7)	4.9 (1.4)	< 0.001
End-tidal carbon dioxide (mmHg)	37.4 (5.0)	39.5 (6.0)	< 0.001
PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	3.8 (1.6)	4.2 (1.6)	< 0.001
Percentage with PEEP > 5	32.5 (1.5)	46.6 (1.6)	< 0.001
Peak pressure (cm H <sub>2</sub> O)	21.0 (6.2)	26.1 (6.8)	< 0.001
Plateau pressure (cm H <sub>2</sub> O)	17.7 (5.2)	21.7 (5.8)	< 0.001
Driving pressure (cm H <sub>2</sub> O)	13.9 (5.0)	17.5 (5.7)	< 0.001
Static compliance (ml/cm H <sub>2</sub> O)	35.6 (18.0)	23.2 (8.5)	< 0.001

Values displayed are means and SD for depicted ventilation variables during two-lung ventilation (TLV) and one-lung ventilation (OLV) periods. Means of ventilation characteristics were compared using the paired *t* test with the exception of percentage with positive end-expiratory pressure (PEEP) > 5, which were compared with the McNemar test.

ABW = actual body weight; PBW = predicted body weight.

No entanto, não alcançou significância estatística ( $P = 0,084$ ). A análise da curva característica de operação do receptor dos modelos para os desfechos primário e secundário (modelo 1) produziu uma área sob a curva de 0,78 e 0,79, respectivamente, indicando uma capacidade moderada de prever complicações.

A figura 1 mostra a derivação da coorte do estudo e exclusões. A complacência estática durante o OLV e o VT fornecido foram significativamente ( $P < 0,001$ ) mas não fortemente correlacionados (fig. 2), resultando em um coeficiente de correlação de 0,467. Para avaliar se a relação entre baixo VT e aumento do risco

Para avaliar se a relação entre os eventos de desfecho primário e secundário era independente da complacência, os modelos multivariados foram recalculados incluindo a complacência. A complacência em si não foi significativamente preditiva dos resultados e não afetou a associação entre o VT e o desfecho primário ou entre  $\Delta P$  e o desfecho secundário (dados não mostrados). A correlação entre a pressão de condução ( $\Delta P$ ) e o VT ( $r = 0,126$ ) está representada na figura 3. As relações entre VT ou  $\Delta P$  e o logaritmo da chance de desenvolver complicações respiratórias ou complicações pós-operatórias importantes estão representadas nas figuras 4 e 5.

*Tabela 3. Frequência de Complicações e Resultados*

	Frequency (% of Cases)
Tracheostomy	18 (1.8)
Empyema requiring treatment	12 (1.2)
Pneumonia	40 (3.9)
Reintubation	50 (4.9)
Initial ventilator support > 48 h	12 (1.2)
ARDS	12 (1.2)
Bronchopleural fistula	1 (0.1)
Pulmonary embolus	8 (0.8)
Air leak > 5 days	60 (5.9)
Atelectasis requiring bronchoscopy	105 (10.3)
Respiratory failure	54 (5.3)
Unexpected return to operating room	35 (3.4)
Atrial arrhythmia requiring treatment	115 (11.3)
Ventricular arrhythmia requiring treatment	4 (0.4)
Myocardial infarction	11 (1.1)
Anastomotic failure requiring treatment	8 (0.8)
Sepsis	20 (2.0)
Central neurologic event	3 (0.3)
Renal failure	12 (1.2)
Unexpected ICU admission	78 (7.7)
Mortality within 30 days	18 (1.6)
Primary outcome	184 (18.1)
Secondary outcome	288 (28.3)

The frequency of complications within the studied cohort, both observed as a number of each complication and as a percentage of the cohort.

ARDS = acute respiratory distress syndrome; ICU = intensive care unit.

## Discussão

Nesta coorte de estudo, observamos que, durante a ventilação de um pulmão (OLV), os pacientes receberam um VT maior quando calculado com base no PBW em comparação com o ABW. Em modelos de regressão logística multivariada, o VT mostrou uma relação inversa com a incidência do desfecho primário - complicações respiratórias. Após o controle de outros preditores de risco candidatos, as chances de desenvolver complicações respiratórias após cirurgia torácica foram menores em pacientes ventilados com VT mais elevado. A pressão de condução do ventilador ( $\Delta P$ ) foi identificada como um fator de risco para o desenvolvimento de complicações importantes em um modelo de regressão que incluía o VT. No entanto, quando modelado sem o VT, o efeito de  $\Delta P$  se aproximou, mas não alcançou, significância estatística.

## Ventilação Protetora em TLV e OLV

Estudos em pacientes submetidos a cirurgias gerais com alto risco de complicações respiratórias pós-operatórias relataram que estratégias de ventilação protetora pulmonar (LPV, sigla em inglês) (com VTs menores e PEEP mais elevado) melhoraram os desfechos clínicos em pacientes com pulmões saudáveis pré-operatoriamente. No entanto, esses estudos foram criticados por utilizar um grupo de controle com VTs elevados sem o uso de PEEP (pressão expiratória positiva ao final da expiração zero [ZEEP, sigla em inglês]). Embora esses estudos possam contribuir para a identificação de uma estratégia de ventilação protetora, eles não permitem a elucidação de fatores específicos (VT, PEEP, pressão das vias aéreas, pressão de condução e pressão transpulmonar) responsáveis pelo efeito clínico observado. Estudos mais recentes têm

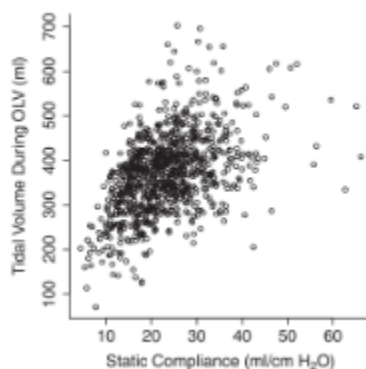
*Tabela 4. Modelos de Regressão Logística Multivariada para Complicações Respiratórias e Morbidade Importante*

**Table 4.** Multivariate Logistic Regression Models for Respiratory Complications and Major Morbidity

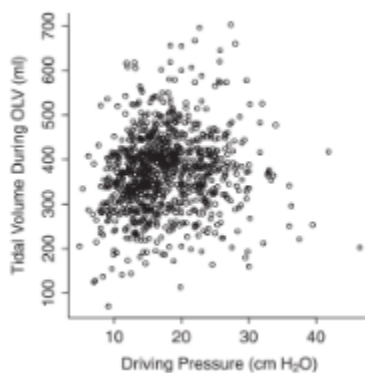
	Multivariate Model for Respiratory Complications			Multivariate Model for Major Morbidity		
	OR	95% CI	P Value	OR	95% CI	P Value
Intercept	0.247	0.046–1.260	0.097	<b>0.059</b>	<b>0.010–0.331</b>	<b>0.002</b>
Age (per year)	1.007	0.991–1.023	0.417	<b>1.024</b>	<b>1.010–1.040</b>	<b>0.001</b>
ASA status (per unit)				1.172	0.810–1.703	0.403
Blood product transfusion (any vs. none)				<b>2.599</b>	<b>1.235–5.618</b>	<b>0.013</b>
Body mass index (per 1 kg/m <sup>2</sup> )	1.686	0.501–5.172	0.374	0.996	0.967–1.026	0.806
Preoperative renal dysfunction	1.575	0.743–3.222	0.223	0.999	0.314–2.976	0.999
Preoperative steroid therapy	<b>1.663</b>	<b>1.323–2.098</b>	<b>&lt; 0.001</b>	0.981	0.467–1.987	0.959
Zubrod score (per unit)	1.169	0.744–1.813	0.229	<b>1.341</b>	<b>1.069–1.684</b>	<b>0.011</b>
Current cigarette smoker (vs. none)	<b>0.980</b>	<b>0.969–0.991</b>	<b>&lt; 0.001</b>	1.198	0.793–1.798	0.387
FEV <sub>1</sub> (per 1% increase in % predicted)	<b>0.236</b>	<b>0.069–0.629</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.983</b>	<b>0.973–0.993</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Patient missing FEV <sub>1</sub> data (vs. available FEV <sub>1</sub> data)	1.026	0.691–1.522	0.898	<b>0.332</b>	<b>0.137–0.805</b>	<b>0.015</b>
Female sex (vs. male)	1.044	0.604–1.767	0.874	0.724	0.511–1.025	0.069
Induction chemotherapy and/or radiation	1.174	0.788–1.743	0.427	1.369	0.862–2.162	0.180
Major preoperative comorbidity	<b>5.594</b>	<b>2.914–11.450</b>	<b>&lt; 0.001</b>	1.251	0.874–1.789	0.220
Segmentectomy or lobectomy (vs. wedge resection)	2.076	0.674–6.186	0.193	<b>4.832</b>	<b>2.767–8.755</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Bilobectomy or pneumonectomy (vs. wedge resection)	0.511	0.207–1.269	0.144	1.647	0.591–4.460	0.331
Procedure of pleura, diaphragm, mediastinum, chest wall (vs. wedge resection)	1.986	0.803–5.068	0.143	0.642	0.306–1.353	0.242
Major esophageal procedure (vs. wedge resection)	1.022	0.508–1.982	0.960	<b>2.871</b>	<b>1.346–6.254</b>	<b>0.007</b>
Other incisional approach (vs. VATS)	<b>2.008</b>	<b>1.255–3.225</b>	<b>0.004</b>	1.489	0.815–2.690	0.190
Thoracotomy (vs. VATS)	1.884	0.556–6.477	0.310	<b>1.901</b>	<b>1.260–2.874</b>	<b>0.002</b>
Lung transplantation (vs. wedge resection)	0.581	0.224–1.460	0.252	2.152	0.626–7.714	0.229
Other thoracic surgical procedure (vs. wedge resection)				0.674	0.309–1.438	0.311
Model 1						
V <sub>T</sub> during OLV (per 1 ml/kg PBW)	<b>0.837</b>	<b>0.729–0.958</b>	<b>0.010</b>	0.898	0.795–1.012	0.080
Ventilator driving pressure (P <sub>peak</sub> – PEEP, per 1 cm H <sub>2</sub> O)	1.021	0.987–1.055	0.229	<b>1.034</b>	<b>1.001–1.068</b>	<b>0.044</b>
Model 2 (all variables in model 1 except driving pressure)						
PEEP during OLV (per 1 cm H <sub>2</sub> O)	0.988	0.879–1.109	0.834	0.948	0.852, 1.054	0.323
V <sub>T</sub> during OLV (per 1 ml/kg PBW)	<b>0.854</b>	<b>0.748–0.973</b>	<b>0.019</b>	0.915	0.812–1.029	0.139
Model 3 (all variables in model 1 except V <sub>T</sub> during OLV)						
Ventilator driving pressure (P <sub>peak</sub> – PEEP, per 1 cm H <sub>2</sub> O)	1.010	0.977–1.043	0.563	1.0285	0.996–1.062	0.084

Bold entries indicate risk predictors shown to be statistically significant with regard to prediction of outcome events.

ASA = American Society of Anesthesiologists; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 s; OLV = one-lung ventilation; OR = odds ratio; PBW = predicted body weight; PEEP = positive end-expiratory pressure; P<sub>peak</sub> = plateau pressure; VATS = video-assisted thoracoscopic surgery; V<sub>T</sub> = tidal volume.



*Figura 2. A relação entre a complacência estática calculada durante a ventilação de um pulmão (OLV) e o volume corrente entregue. O volume corrente mediano durante um período de 5 minutos, 10 minutos após o início do OLV para cada caso, é representado em relação à complacência estática calculada para o mesmo período.*



*Figura 3. A relação entre a pressão de condução calculada durante a ventilação de um pulmão (OLV) e o volume corrente entregue. O volume corrente mediano durante um período de 5 minutos, 10 minutos após o início do OLV para cada caso, é representado em relação à pressão de condução para o mesmo período.*

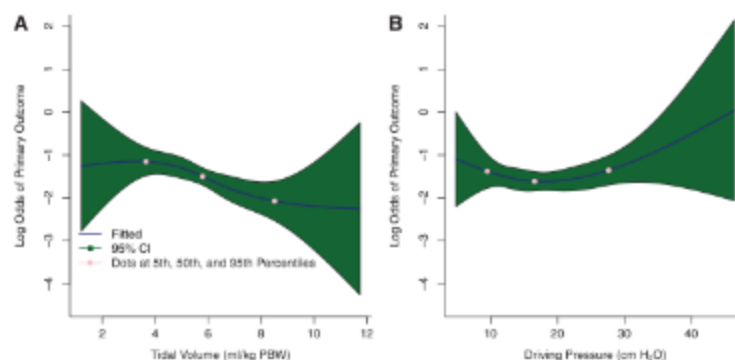
Foram avaliados o papel do VT e do PEEP na proteção pulmonar por meio da modificação controlada de uma única variável do ventilador. Tre-schan et al.<sup>11</sup> não demonstraram diferenças na função pulmonar pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgia abdominal alta ventilados com uma estratégia de VT alta (12 ml/kg de PBW) ou baixa (6 ml/kg de PBW), que incluía níveis comparáveis de PEEP (5 cm H<sub>2</sub>O) em ambos os grupos.

Em pacientes submetidos a cirurgia torácica, a ventilação de um pulmão contribui para o desenvolvimento de lesões pulmonares e o surgimento de complicações graves. Existem muito poucos dados que especificamente apoiam uma abordagem particular para o manejo da ventilação de um pulmão em relação aos resultados clínicos. Alguns estudos prospectivos, mas não todos<sup>12</sup>, que examinaram a suposta ventilação protetora durante a ventilação de um pulmão (com VT reduzido e PEEP moderado), demonstraram uma redução na inflamação pulmonar<sup>13</sup> ou sistêmica,<sup>3</sup> água nos pulmões extravasculares<sup>14,15</sup> ou complicações pulmonares.<sup>13,16</sup> Um estudo retrospectivo realizado após a implementação de um protocolo de ventilação protetora que incorporava

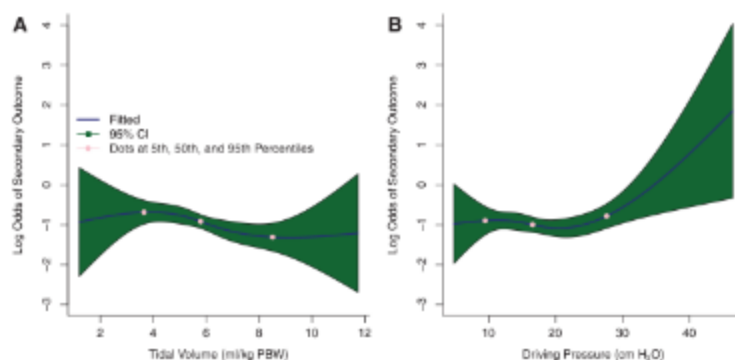
É importante notar que os resultados do presente estudo complementam, em vez de contradizer, os de ensaios prospectivos recentes de alta qualidade. Até o momento, nenhum estudo demonstrou de forma inequívoca uma vantagem específica da ventilação com VT baixo na ausência de outras estratégias de ventilação (PEEP, limitação da pressão das vias aéreas e manobras de recrutamento), e ainda não está claro quais parâmetros do ventilador, se houver, são mais propensos a prever resultados adversos. O fato de que um regime com VT baixo por si só não é intrinsecamente protetor é apoiado por um estudo de alta qualidade em pacientes cirúrgicos, que não demonstrou diferença na função pulmonar pós-operatória entre regimes com VT alto e baixo, ambos com níveis moderados equivalentes de PEEP<sup>11</sup>; um grande estudo retrospectivo em pacientes cirúrgicos, que demonstrou uma associação entre VT intraoperatório baixo com PEEP mínima e o risco subsequente de mortalidade<sup>21</sup>; e os resultados do presente estudo, em que encontramos uma relação inversa semelhante entre VT durante OLV e o risco de complicações após cirurgia torácica. Em nossa coorte de estudo, assim como no estudo de Levin et al.,<sup>21</sup> os pacientes receberam baixa PEEP (4,2 cm H<sub>2</sub>O), o que pode ter sido insuficiente para estabilizar os alvéolos, reduzir a tensão alveolar e prevenir a atelectasia. Embora a atelectasia seja uma consideração importante em todos os pacientes cirúrgicos anestesiados, ela pode ser de maior importância durante a OLV, devido ao uso de frações de oxigênio inspiratórias mais altas (atelectasia por absorção) e ao maior potencial de compressão do pulmão dependente (atelectasia por compressão). Sem PEEP adequada, um VT baixo durante OLV pode predispor à atelectasia e, portanto, contribuir para um aumento do risco de morbidade. A atelectasia perioperatória resulta em um estado inflamatório profundamente prejudicial e tem sido extensivamente revisada.<sup>22</sup> A presença de atelectasia não lobular parece atuar como um "concentrador

de estresse" e pode até causar inflamação e lesão alveolar no parênquima pulmonar saudável adjacente.<sup>23</sup> Além disso, a presença de regiões atelectáticas pode promover a translocação bacteriana<sup>24</sup> e aumentar o risco de pneumonia.<sup>24–26</sup>

A ideia de que a atelectasia contribui para o aumento do risco de morbidade em pacientes cirúrgicos ventilados com VT e PEEP baixos é apoiada por estudos que demonstram que a adição de PEEP significativa é necessária para promover a proteção pulmonar, melhorar a função pulmonar e reduzir o risco de complicações pós-operatórias tanto durante a ventilação de dois pulmões<sup>5,6</sup> quanto durante a OLV.<sup>3,13,16</sup> A administração de PEEP alta<sup>27</sup> ou VT baixo<sup>11</sup> como única variável entre os grupos não demonstrou ser protetora. A interação sinérgica entre VT e PEEP foi descrita em modelos experimentais que demonstram uma interdependência entre essas variáveis.<sup>28,29</sup> Além disso, embora o uso de todos os regimes de ventilação estudados tenha resultado em uma liberação substancial de citocinas em um modelo animal de lesão pulmonar, o



*Figura 4. Logaritmo das chances de desfecho primário versus volume corrente e pressão de condução. O logaritmo das chances de desenvolver o desfecho primário (complicações respiratórias) é representado em relação ao (A) volume corrente e (B) pressão de condução durante a ventilação de um pulmão. PBW = peso corporal previsto.*



*Figura 5. Logaritmo das chances de desfecho secundário versus volume corrente e pressão de condução. O logaritmo das chances de desenvolver o desfecho secundário (morbidade importante) é representado em relação ao (A) volume corrente e (B) pressão de condução durante a ventilação de um pulmão. PBW = peso corporal previsto.*

A combinação de VT baixo e ZEEP resultou em uma taxa de mortalidade muito maior em relação aos grupos que receberam VT mais alto ou PEEP,<sup>30</sup> sugerindo que a natureza e talvez a gravidade da lesão pulmonar resultante de atelectasia versus superdistensão podem ser qualitativamente diferentes. A quantidade ideal de PEEP e a abordagem ideal para ajustar a PEEP em pacientes cirúrgicos ainda não foram elucidadas. No entanto, o uso de parâmetros mecânicos pulmonares para identificar o recrutamento intratidal durante a ventilação de dois pulmões sugere que 5 cm H<sub>2</sub>O de PEEP podem ser insuficientes para prevenir esse processo prejudicial.<sup>31</sup> Da mesma forma, a titulação da PEEP com base na complacência estática durante a OLV resultou na seleção de uma PEEP muito mais alta (10 cm H<sub>2</sub>O) do que é convencionalmente usada pela maioria dos profissionais.<sup>32</sup> Coletivamente, esses resultados sugerem que a estratégia ideal para a ventilação protetora durante a OLV pode envolver uma abordagem mais individualizada, considerando as características mecânicas pulmonares de cada paciente.

Estudos indicam que uma estratégia eficaz de ventilação pulmonar protetora resulta no uso de um VT fisiológico (baixo) e PEEP suficiente para minimizar tanto a superdistensão quanto a atelectasia, e sugerem que o nível de PEEP utilizado na coorte de estudo atual de OLV e na de OLV previamente relatada<sup>21</sup> foram insuficientes para prevenir os processos fisiopatológicos e sequelas da atelectasia e do recrutamento/desrecrutamento tidal.



Uma explicação alternativa para os resultados de ambos os estudos é que fatores não identificados nos pacientes, que podem levar os provedores de cuidados anestésicos a usar um VT mais baixo, podem estar independentemente ligados a resultados adversos. Levin et al.<sup>21</sup> excluíram a possibilidade de que o uso de um VT mais baixo em sua coorte seja causado pela redução da complacência e pelas pressões das vias aéreas mais altas, com base em compliance e pressão inspiratória no modelo multivariado. Nossos resultados foram semelhantes aos de Levin et al. O VT e a complacência estática (VT/Pplat - PEEP) foram significativamente ( $P < 0,001$ ) mas não fortemente correlacionados ( $r = 0,467$ ). No entanto, a inclusão da complacência nos modelos de regressão para ambos os desfechos primários e secundários não alterou as descobertas principais. Isso indica que, apesar da correlação entre VT e complacência, um VT baixo é um fator de risco independente para o desenvolvimento desses desfechos adversos.

### **Padrões de Prática da OLV**

No presente estudo que examinou os padrões de prática da OLV em um único centro terciário para cirurgia torácica, descobrimos que, em relação às recomendações atuais,<sup>33</sup> os profissionais continuam a utilizar um VT alto e níveis baixos de PEEP. Além disso, o índice de massa corporal elevado do paciente foi associado ao uso de um VT maior após a normalização para o PBW. Após a normalização para o PBW, 73,3%, 43,3%, 18,8% e 7,2% dos pacientes na coorte foram ventilados com VT maior do que 5, 6, 7 e 8 ml/kg, respectivamente. Essas descobertas refletem aquelas de estudos de grandes bancos de dados de pacientes cirúrgicos, que demonstraram que pacientes de baixa estatura, alto índice de massa corporal e sexo feminino receberam VT mais elevado do que a população em geral quando normalizado para o peso corporal previsto ou ideal.<sup>21,34</sup> Isso ocorre presumivelmente porque os ventiladores de anestesia em geral não recebem informações sobre a altura ou peso do paciente e porque a seleção do VT pelo provedor de cuidados de anestesia tende a compensar inadequadamente a discrepância entre o ABW e o PBW. Os níveis médios de PEEP durante a OLV em nossa coorte foram de 4,2 cm H<sub>2</sub>O e não diferiram significativamente entre pacientes com e sem morbidade pós-operatória importante. Durante a OLV, menos da metade (47%) da coorte de pacientes recebeu PEEP maior ou igual a 5 cm H<sub>2</sub>O.

## **Determinantes Fisiopatológicos da Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação**

É importante destacar que grande parte dos resultados contraditórios em estudos de lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI) em pacientes críticos e cirúrgicos pode surgir da imprecisão inerente às variáveis de ventilação estudadas. Nem os dados de VT nem de PEEP contêm informações inerentemente importantes do ponto de vista fisiopatológico. Ou seja, o efeito fisiopatológico de uma respiração positiva entregue, se houver, deriva da pressão transpulmonar gerada (PL) e seu impacto subsequente na deformação do tecido (estresse e deformação). A deformação alveolar dinâmica (VT/capacidade residual funcional) define o grau de deformação do tecido alveolar entre a inspiração e a expiração. A deformação alveolar dinâmica, mas não a estática, é prejudicial em porcos saudáveis ventilados na capacidade pulmonar total<sup>35</sup> e parece ser o determinante mais importante do VILI.<sup>36</sup>

Embora a  $\Delta P$  tenha sido identificada como um fator de risco para o desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS) em uma população cirúrgica geral, ainda não foi estudada anteriormente em cirurgia torácica.<sup>37</sup> Em um grande estudo retrospectivo de pacientes com ARDS, Amato et al.<sup>38</sup> identificaram a  $\Delta P$ , mas não o VT, como a variável de ventilação que melhor estratificava o risco de mortalidade. Usando uma dupla estratificação análise, esses autores foram capazes de identificar a  $\Delta P$  como a única variável do ventilador que previu a mortalidade na ARDS. Portanto, a  $\Delta P$  pode servir como um substituto para a deformação alveolar dinâmica. O PEEP é importante na medida em que reduz a  $\Delta P$  e a deformação dinâmica. É bem estabelecido, a partir de modelos animais<sup>28</sup> e clínicos<sup>35,36</sup>, que o PEEP estabiliza o alvéolo e pode ser usado para reduzir a deformação dinâmica. O efeito da  $\Delta P$  na morbidade importante após a OLV ainda não está totalmente claro. Embora a  $\Delta P$  preveja a morbidade importante após cirurgia torácica com OLV em um modelo que inclui o VT, o efeito da  $\Delta P$  em um modelo sem VT se aproxima, mas não atinge, significância estatística.

## **Limitações**

Existem várias limitações neste estudo. Em primeiro lugar, devido ao seu desenho retrospectivo, a relação entre VT, pressão de condução e complicações subsequentes não pode ainda ser interpretada como causal. Em segundo lugar, na tentativa de reduzir o risco de amostragem imprecisa de dados anestésicos/ventilatórios (devido à terminação não documentada da OLV), avaliamos períodos breves (épocas de 5

minutos) no início tanto da TLV quanto da OLV. Essa abordagem foi determinada pela ausência de um momento claramente documentado para o término da OLV em aproximadamente 40% desses casos. Acreditamos que essa abordagem provavelmente resultará em uma amostragem de dados de gerenciamento da ventilação mais representativa da OLV como um todo, uma vez que o manejo padrão da OLV em nossa instituição é estabelecido no início deste período, e a amostragem precoce de dados da OLV é mais provável de evitar a reinstituição não documentada da TLV. Além disso, este é um estudo de único centro e, como tal, pode não refletir os padrões de prática em outras instituições. Finalmente, neste estudo, assim como no de Amato et al.,<sup>38</sup> a análise estatística da  $\Delta P$  e VT é limitada pela ligação mecanicista entre essas variáveis. Embora a correlação entre essas variáveis no estudo atual seja baixa, ainda existe uma preocupação com a interdependência fisiológica. Ou seja, para uma determinada complacência do sistema respiratório, a  $\Delta P$  deve ser proporcional ao VT. Portanto, espera-se uma relação qualitativamente semelhante entre ambas as variáveis e as medidas de desfecho estudadas. No entanto, descobrimos que, enquanto o VT estava inversamente relacionado ao desfecho primário, a  $\Delta P$  previa morbidade importante após cirurgia torácica com OLV em um modelo de regressão que incluía o VT e se aproximava, mas não atingia, significância estatística em um modelo sem VT. Uma explicação para essa discrepância está relacionada com a variação na  $\Delta P$  resultante de um dado VT com base no "tamanho" do parênquima pulmonar funcional de uma maneira análoga ao conceito de "pulmão do bebê" na ARDS.<sup>39</sup> É esperada uma variação significativa na natureza e na gravidade das doenças pulmonares e nos efeitos resultantes no volume pulmonar funcional e na elastância em uma grande coorte de pacientes submetidos à cirurgia torácica. Pulmões gravemente doentes, especialmente aqueles com doença restritiva, deveriam apresentar uma maior  $\Delta P$  para um determinado VT, enquanto pulmões normais deveriam apresentar um aumento menor na  $\Delta P$ . Um VT maior entregue a um parênquima pulmonar normal (com uma diminuição da  $\Delta P$  em relação à de um pulmão doente) poderia concebivelmente contribuir para uma menor probabilidade de desenvolvimento de atelectasia, enquanto um VT baixo em um paciente assim seria mais provável promover atelectasia e morbidade relacionada. A capacidade discrepante do VT e da  $\Delta P$  de prever a morbidade pós-operatória nessa coorte pode então ser explicada pela capacidade diferencial de um dado VT de causar hiperdistensão ou contribuir para a atelectasia com base no volume pulmonar funcional e na elastância do sistema respiratório. Além disso, uma vez que medidas de desfecho compostas usadas neste estudo não provavelmente refletem um único mecanismo fisiopatológico, também é possível que

VT menor e  $\Delta P$  maior possam promover de forma diferencial vias fisiopatológicas distintas - atelectasia versus hiperdistensão. Tal possibilidade é respaldada por evidências experimentais de que, enquanto VT alto com ZEEP produz uma resposta de citocinas semelhante, VT baixo com ZEEP resulta em maior mortalidade.<sup>30</sup>

## **Conclusões**

A ventilação mecânica tem o potencial de afetar adversamente os resultados em pacientes cirúrgicos. Esses riscos claramente se estendem aos pacientes submetidos à Ventilação Monopulmonar (OLV, na sigla em inglês). A ventilação protetora com baixo VT e PEEP tem sido recomendada por diversos especialistas, mas não existem diretrizes padronizadas. Embora esteja claro que um regime de alto VT sem PEEP seja prejudicial, especialmente em pacientes de alto risco e em cirurgias de alto risco, um VT baixo sem PEEP adequado também pode ser prejudicial. É importante que o profissional observe que não estamos defendendo o uso de VT alto ou suprafisiológico. Dados prospectivos de alta qualidade apoiam fortemente o uso de ventilação pulmonar protetora na TLV e, em menor medida, na OLV. Embora o regime ideal de ventilação pulmonar protetora ainda precise ser completamente elucidado, as evidências atuais indicam fortemente que a proteção contra lesões pulmonares iatrogênicas decorre do uso concomitante de VT fisiológico (baixo) e PEEP suficiente para prevenir hiperdistensão, atelectasia e fenômenos de recrutamento/desrecrutamento alveolar.

Por fim, avanços em nossa compreensão da ventilação protetora durante a OLV provavelmente advirão de ensaios randomizados bem projetados, controlando variáveis de significado fisiopatológico inerente. O controle de PL,  $\Delta P$  e deformação alveolar em tais ensaios de ventilação protetora será importante para a identificação de estratégias de ventilação ideais.

## **Agradecimentos**

O apoio foi fornecido exclusivamente por fontes institucionais e/ou departamentais.

## **Conflito de Interesses**

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

## **Correspondência**

Endereço para correspondência: Dr. Blank: Departamento de Anestesiologia, University of Virginia Health System, Box 800710, Charlottesville, Virginia 22908.

[rsb8p@virginia.edu](mailto:rsb8p@virginia.edu). Informações sobre a compra de reimpressões podem ser encontradas em [www.anesthesiology.org](http://www.anesthesiology.org) ou na página de expediente no início deste número. Os artigos da Anesthesiology são disponibilizados gratuitamente a todos os leitores, apenas para uso pessoal, seis meses após a data da capa da edição.

## Referência

1. 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
1. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. New Engl J Med 2000; 342:1301–8
3. 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
4. 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
5. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoret 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

1. 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 intra-operative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369:428–37
7. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, Liptay MJ, Lau CL, Jones DR, Shahian DM, Wright CD: STS database risk models: Predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:875–81; discussion 881–3
8. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD, Chin C, Sheng S, Wisnivesky J, Weiser TS: Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:927–34; discussion 934–5
9. Wright CD, Gaissert HA, Grab JD, O'Brien SM, Peterson ED, Allen MS: Predictors of prolonged length of stay after lobectomy for lung cancer: A Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk-adjustment model. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:1857–65; discussion 1865
10. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch, CE: Predictor Selection, Regression Methods in Biostatistics, 2nd edition. New York, Springer, 2012, pp 422
11. 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; 109:263–71
12. Maslow AD, Stafford TS, Davignon KR, Ng T: A randomized comparison of different ventilator strategies during thoracotomy for pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;

146:38–44

13. Shen Y, Zhong M, Wu W, Wang H, Feng M, Tan L, Wang Q: The impact of tidal volume on pulmonary complications

following minimally invasive esophagectomy: A randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;

146:1267–73; discussion 1273–4

14. Qutub H, El-Tahan MR, Mowafi HA, El Ghoneimy YF, Regal MA, Al Saflan AA: Effect of tidal volume on extravascular

lung water content during one-lung ventilation for video-assisted thoracoscopic surgery: A randomised, controlled

trial. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:466–73

1. Kuzkov VV, Suborov EV, Kirov MY, Kuklin VN, Sobhkhez M, Johnsen S, Waerhaug K, Bjertnaes LJ: Extravascular lung water after pneumonectomy and one-lung ventilation in sheep. *Crit Care Med* 2007; 35:1550–9

2. 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

1. 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

18. Fernández-Pérez ER, Keegan MT, Brown DR, Hubmayr RD, Gajic O: Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology* 2006; 105:14–8

19. Licker M, de Perrot M, Spiliopoulos A, Robert J, Diaper J, Chevalley C, Tschopp JM: Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth Analg* 2003; 97:1558–65

20. van der Werff YD, van der Houwen HK, Heijmans PJ, Duurkens VA, Leusink HA, van Heesewijk HP, de Boer A: Postpneumectomy pulmonary edema. A retrospective analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 1997; 111:1278–84
  21. 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
1. Duggan M, Kavanagh BP: Pulmonary atelectasis: A pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005; 102:838–54
  2. Retamal J, Bergamini BC, Carvalho AR, Bozza FA, Borzone G, Borges JB, Larsson A, Hedenstierna G, Bugedo G, Bruhn A: Non-lobar atelectasis generates inflammation and structural alveolar injury in the surrounding healthy tissue during mechanical ventilation. *Crit Care* 2014; 18:505
24. van Kaam AH, Lachmann RA, Herting E, De Jaegere A, van Iwaarden F, Noorduyt LA, Kok JH, Haitsma JJ, Lachmann B: Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1046–53
  25. van Kaam AH, Lutter R, Lachmann RA, Haitsma JJ, Herting E, Snoek M, De Jaegere A, Kok JH, Lachmann B: Effect of ventilation strategy and surfactant on inflammation in experimental pneumonia. *Eur Respir J* 2005; 26:112–7
1. Fujita T, Sakurai K: Multivariate analysis of risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Surg* 1995; 169:304–7
  2. Hemmes SN, de Abreu MG, Pelosi P, Schultz MJ: Positive end-expiratory pressure during surgery—Authors' reply. *Lancet* 2014; 384:1670–1
28. Halter JM, Steinberg JM, Gatto LA, DiRocco JD, Pavone LA, Schiller HJ, Albert S, Lee HM, Carney D, Nieman GF: Effect



of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. *Crit Care* 2007; 11:R20

1. Seah AS, Grant KA, Aliyeva M, Allen GB, Bates JH:

Quantifying the roles of tidal volume and PEEP in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *Ann Biomed Eng* 2011; 39:1505–16

30. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS: Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:109–16

31. Wirth S, Baur M, Spaeth J, Guttman J, Schumann S: Intraoperative positive end-expiratory pressure evaluation using the intratidal compliance-volume profile. *Br J Anaesth* 2015; 114:483–90

32. Ferrando C, Mugarra A, Gutierrez A, Carbonell JA, García M, Soro M, Tusman G, Belda FJ: Setting individualized positive end-expiratory pressure level with a positive end-expiratory pressure decrement trial after a recruitment maneuver improves oxygenation and lung mechanics during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 2014; 118:657–65

33. Brassard CL, Lohser J, Donati F, Bussi eres JS: Step-by-step clinical management of one-lung ventilation: Continuing professional development. *Can J Anaesth* 2014; 61:1103–21

1. Bender SP, Paganelli WC, Gerety LP, Tharp WG, Shanks AM, Housey M, Blank RS, Colquhoun DA, Fernandez-Bustamante A, Jameson LC, Kheterpal S: Intraoperative lung-protective ventilation trends and practice patterns: A report from the multicenter perioperative outcomes group. *Anesth Analg* 2015; 121:1231–9

2. Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, Votta E, Gatti S, Lombardi L, Leopardi O, Masson S, Cressoni M, Gattinoni L: Lung stress and strain during

mechanical ventilation: Any difference between statics and dynamics? Crit Care Med 2013; 41:1046–55

3. Protti A, Votta E, Gattinoni L: Which is the most important strain in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury: Dynamic or static? Curr Opin Crit Care 2014; 20:33–8

4. Blum JM, Stentz MJ, Dechert R, Jewell E, Engoren M,

Rosenberg AL, Park PK: Preoperative and intraoperative predictors of postoperative acute respiratory distress syndrome in a general surgical population. Anesthesiology 2013; 118:19–29

38. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2015; 372:747–55

39. Gattinoni L, Pesenti A: The concept of “baby lung.” Intensive Care Med 2005; 31:776–84

1. Slinger P, Kilpatrick B: Perioperative lung protection strategies in cardiothoracic anesthesia: Are they useful? Anesthesiol

Clin 2012; 30:607–28

41. Grichnik KP, Shaw A: Update on one-lung ventilation: The use of continuous positive airway pressure ventilation and positive end-expiratory pressure ventilation—Clinical application. Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22:23–30