

Paula Caitano Fontela¹, Renata Bernardy Prestes²,
Luiz Alberto Forgiarini Jr.³, Gilberto Friedman⁴

Ventilação mecânica variável

Variable mechanical ventilation

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Curso de Mestrado Acadêmico em Biociências e Reabilitação, Centro Universitário Metodista IPA - Porto Alegre (RS), Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação e Inclusão, Centro Universitário Metodista IPA - Porto Alegre (RS), Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Revisar a literatura em relação à utilização da ventilação variável e aos principais desfechos relacionados à sua utilização.

Métodos: Busca, seleção e análise de todos os artigos originais sobre ventilação variável, sem restrição quanto ao período de publicação e ao idioma, nas bases de dados eletrônicas LILACS, MEDLINE® e PubMed, encontrados por meio de busca pelos termos “*variable ventilation*” OR “*noisy ventilation*” OR “*biologically variable ventilation*”.

Resultados: Foram selecionados 36 artigos na busca. Após a análise, 24 artigos eram originais; destes 21 experimentais e 3 clínicos.

Conclusão: Diversos estudos experimentais evidenciaram os efeitos benéficos de variadas estratégias ventilatórias variáveis sobre a função pulmonar em diferentes modelos de lesão pulmonar e em pulmões saudáveis. A ventilação variável parece ser uma estratégia viável para o aprimoramento da troca gasosa e mecânica respiratória, assim como para prevenção de lesão pulmonar associada à ventilação mecânica. Entretanto, estudos clínicos são necessários para investigar o potencial destas estratégias ventilatórias variáveis na melhora clínica dos pacientes submetidos à ventilação mecânica.

Descritores: Ventilação mecânica; Troca gasosa pulmonar/métodos; Ventilação pulmonar/fisiologia; Síndrome da angústia respiratória aguda

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 15 de maio de 2016
Aceito em 18 de agosto de 2016

Autor correspondente:

Gilberto Friedman
Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Fernandes Vieira, 181 - Bom Fim
CEP: 90035-091 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: gfriedman@hcpa.edu.br

Editor responsável: Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20170012

INTRODUÇÃO

Os sistemas biológicos saudáveis são capazes de se adaptarem rapidamente às mudanças das condições ambientais e exibem flutuações intrínsecas em suas funções dentro de cada subsistema - por exemplo, nos sistemas cardiovascular⁽¹⁾ e respiratório.⁽²⁾ A fisiologia respiratória é caracterizada por uma variabilidade intrínseca dos componentes da respiração, como frequência respiratória (FR), volume corrente (VT), tempos respiratórios, fluxo etc.⁽³⁾ Além disso, a insuflação pulmonar apresenta uma característica de abertura não linear.⁽⁴⁾ A abordagem típica da ventilação mecânica (VM) com aplicação de pressão positiva e ajustes de parâmetros fixos nos ventiladores mecânicos distancia este recurso da fisiologia do sistema respiratório.

Em sistemas biológicos doentes, no entanto, a flutuação funcional intrínseca (variabilidade) é geralmente reduzida. A redução da variabilidade da FR e do VT em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica⁽⁵⁾ e desmame prolongado⁽⁶⁾ tem sido documentada. Diferentemente de outros sistemas, a variabilidade do sistema respiratório pode ser facilmente influenciada quando há o

esforço para aprimorar sua função.⁽⁷⁾ Na VM, os parâmetros ventilatórios são modulados pelos ajustes realizados no ventilador mecânico, o qual pode ser programado para realizar flutuações dos parâmetros ventilatórios a fim de reproduzir certas características da ventilação espontânea de indivíduos saudáveis.

A ventilação variável (VV) busca incorporar a base fisiológica da ventilação espontânea durante a VM, sendo definida como uma modalidade ventilatória caracterizada pela oscilação de um ou mais parâmetros ventilatórios. Tem como objetivo mimetizar a variabilidade observada na ventilação fisiológica e no padrão de respiração natural, que se modifica respiração a respiração, assim como os demais ritmos fisiológicos, como frequência cardíaca e pressão arterial.⁽⁸⁾

O conceito de VV foi proposto por Wolff et al. em 1992.⁽⁷⁾ De acordo com os autores, a variação ciclo a ciclo da relação entre os tempos inspiratório e expiratório, assim como do nível de pressão positiva expiratória final (PEEP), resultou em um contínuo recrutamento pulmonar, melhorando a complacência do sistema respiratório e as trocas gasosas, quando comparado à ventilação mecânica convencional (VC).

Como a VM é uma intervenção comum em ambiente de cuidados intensivos, o interesse em modos que possam aumentar a variabilidade do padrão ventilatório tem crescido recentemente. O objetivo deste trabalho é realizar uma análise descritiva da literatura sobre ventilação mecânica variável, de sua aplicação experimental e clínica, e dos principais desfechos relacionados à mesma.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura com busca, seleção e análise de todos os artigos originais sobre VV, sem restrição quanto ao período de publicação e ao idioma, nas bases de dados eletrônicas LILACS, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE[®]) e PubMed, encontrados por meio de busca pelos termos “*variable ventilation*” OR “*noisy ventilation*” OR “*biologically variable ventilation*”.

Os critérios de inclusão definidos previamente foram estudos experimentais ou clínicos que avaliassem o emprego de estratégias de VV. Os critérios de exclusão de artigos compreenderam: cartas ao editor, comunicações breves, relatos de casos, artigos históricos, editoriais, comentários, protocolos de estudos, revisões de literatura, estudo piloto, estudos em modelos artificiais e artigos não concernentes ao emprego de estratégias de VV.

Para selecionar os artigos, as bases de dados foram acessadas por três dos quatro autores, em momentos distintos, que realizaram a seleção dos artigos relacionados com o tema da pesquisa considerando as informações contidas em seus títulos e resumos. A seleção de cada pesquisador foi compartilhada com os demais para conferência. Após, a leitura destes artigos foi realizada na íntegra, e foram analisadas suas referências, na busca de eventuais trabalhos que pudessem também preencher os critérios de inclusão do estudo, e que, porventura, não tivessem sido encontrados na busca inicial.

RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados selecionadas, 1.809 artigos foram encontrados. Do total de artigos encontrados, 1.778 foram excluídos após a leitura do título e do resumo, por não abordarem o tema central desta pesquisa. Houve distinção quanto ao número de artigos selecionados pelos três autores na busca, a saber: 28, 30^(9,10) e 31⁽⁹⁻¹¹⁾ artigos. Outros cinco artigos foram extraídos das referências dos artigos identificados na busca eletrônica. Após a análise dos 36 artigos, 24 artigos eram originais; destes, 21 eram experimentais e 3 clínicos, os demais eram revisões (4), estudos com modelos matemáticos ou computacionais (3), cartas ao editor (2), protocolos de estudo (2) e um estudo piloto (Figura 1).

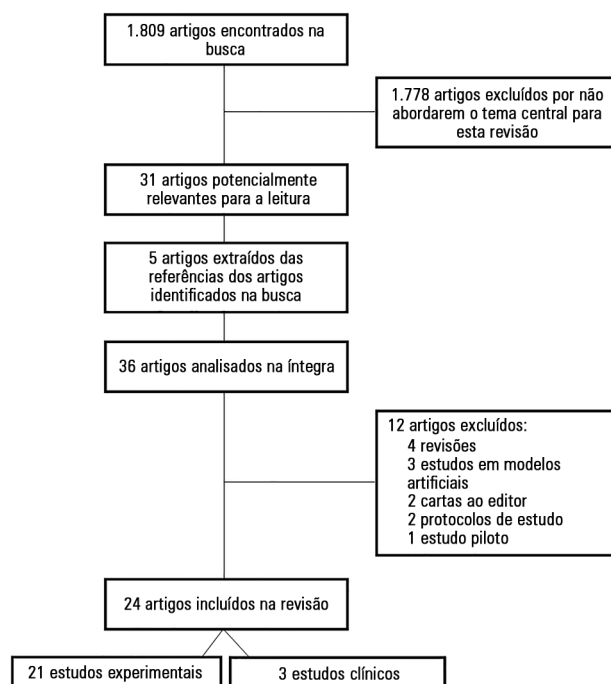


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão.

Nos estudos experimentais, os modelos animais utilizados eram suínos, ovinos e ratos, e o tamanho amostral variou entre 10 e 64 animais submetidos a diferentes estratégias de VC e VV. Os artigos selecionados estão apresentados no quadro 1.

O tamanho amostral dos estudos clínicos variou de 13 a 162 indivíduos, de ambos os sexos, com diferentes patologias e condições respiratórias, submetidos às diferentes estratégias de VC e VV. Os artigos selecionados estão apresentados no quadro 2. As mensagens chave desta revisão sobre o método estão resumidas no quadro 3.

Quadro 1 - Principais características dos estudos experimentais analisando ventilação mecânica variável

Autor	Amostra (N)	Características da amostra	Objetivo	Intervenção	Conclusão
Thammanomai et al. ⁽⁹⁾	G1, G2, G3 e G4 = cada grupo com 8 animais com SARA e 8 animais sem SARA	Camundongos (22 - 26g) com e sem SARA ventilados durante 60 minutos	Investigar os efeitos fisiológicos da VV e testar a hipótese de que os efeitos benéficos de VV são devido à variabilidade no VT quanto caracterizada pela sua distribuição, e não apenas pela presença de grandes ventilações	G1: VC (VT 8mL/kg; FR 240rpm; PEEP 3cmH ₂ O) G2: VV original (FR e VT variável para manter um VMin igual a VC) G3: VC com suspiros (grandes ventilações, duas vezes a cada minuto) G4: VV nova (FR e VT variável - volume mínimo, pico e máximo - para manter um mesmo VMin)	A VV nova e a VC com suspiros conduziram a um equilíbrio dinâmico estável no recrutamento alveolar que superou significativamente a VC e a VV original. Durante a VV nova, este equilíbrio correspondeu a uma melhora da condição mecânica pulmonar
Berry et al. ⁽¹⁰⁾	G1 = 6 animais G2 = 8 animais G3 = 8 animais	Cordeiros prematuros (3,2kg) com 129 dias de gestação, ventilados por 3 horas	Avaliar se a VV seria eficaz para atingir hipercapnia permissiva sem aumentar marcadores de lesão ou inflamação pulmonar comparada com a VC	G1: GC (sem uso de VM). G2: VC (VT para atingir uma PaCO ₂ entre 40 - 50mmHg) G3: VV (VT e FR variável para manter um VMin igual a VC)	A VV promove recrutamento e aumenta a eficiência ventilatória sem aumentar a lesão ou inflamação pulmonar
Bellardine et al. ⁽¹¹⁾	G1 = 6 animais G2 = 7 animais	Ovelhas (59,8 ± 10,5kg) com SARA ventiladas por 4 horas	Comparar a VV com a VC em relação à troca gasosa, hemodinâmica e mecânica pulmonar	G1: VC (VT 10mL/kg; FR 16rpm; PEEP 7,5cmH ₂ O; FiO ₂ 1,0) G2: VV (FR e VT variável para manter o mesmo VMin da VC; PEEP 7,5cmH ₂ O; FiO ₂ 1,0)	A VV resulta em uma melhoria contínua nas pressões de oxigenação e ventilação, e em geral melhor mecânica pulmonar, enquanto minimiza lesão
Mutch et al. ⁽¹²⁾	G1 = 10 animais G2 = 10 animais	Porcos (20 - 30kg) ventilados por 7 horas	Comparar a troca gasosa e mecânica respiratória em VC e VV durante anestesia prolongada	G1: VC (FR 15rpm; VMin ajustado para entregar um VT ≈ 10mL/kg) G2: VV (VT e FR variável para igual VMin da VC)	A deterioração da troca gasosa e mecânica respiratória ocorreu na VC, mas não na VV
Mutch et al. ⁽¹³⁾	G1 = 9 animais G2 = 8 animais	Porcos (20 - 30kg) com SARA ventilados por 4 horas	Estudar se a VV teria efeitos favoráveis se utilizada com PEEP	G1: VC (FR 15rpm; PEEP 10cmH ₂ O) G2: VV (FR variável com mudanças recíprocas do VT; PEEP 10cmH ₂ O)	A VV com PEEP de 10cmH ₂ O melhorou a oxigenação arterial quando comparado com a VC com o mesmo valor de PEEP
Arold et al. ⁽¹⁴⁾	G1 = 4 animais G2 = 10 animais	Porcos da Índia (500 - 600g) com SARA ventilados por 3 horas	Testar se a capacidade da VV em aprimorar a mecânica pulmonar e oxigenação depende da quantidade de variabilidade adicionado ao VT	G1: VC (FR 60rpm; VT 5,1mL/kg; PEEP 3cmH ₂ O) G2: VV (diferentes variações do VT - 10, 20, 40 e 60% da média -, ajuste da FR para igual VMin da VC)	A VV é efetiva no aprimoramento da função pulmonar e troca gasosa em modelo de SARA
Boker et al. ⁽¹⁵⁾	G1 = 8 animais G2 = 9 animais	Porcos com SARA ventilados mecanicamente por 5 horas	Mensurar mudanças na PaO ₂ , complacência pulmonar e citocinas pró-inflamatórias para comparar a VM com e sem variabilidade biológica, usando o protocolo ARDSnet ⁽¹⁶⁾	G1: VC (FR 30rpm; VT 6mL/kg) G2: VV (FR e VT variável na mesma média)	A variabilidade adicionada ao protocolo ARDSnet melhora a oxigenação, reduz fração de <i>shunt</i> , pressão pico nas vias aéreas e concentrações de IL-8 no aspirado traqueal
Arold et al. ⁽¹⁷⁾	G1 = 6 animais G2 = 5 animais G3 = 5 animais	Porcos da Índia (500 - 600g) ventilados por 3 horas	Testar se a VV é capaz de promover a liberação de surfactante <i>in vivo</i>	G1: VC (FR 60 rpm; VT 5mL/kg; PEEP 3cmH ₂ O) G2: VV (FR e VT variável para manter o mesmo VMin da VC) G3: GC (Sem uso de VM)	A VV promove a liberação de surfactante, reduzindo a lesão pulmonar, e aprimorando a oxigenação do sangue

Continua...

...continuação

Funk et al. ⁽¹⁸⁾	G1 = 8 animais G2 = 8 animais G3 = 8 animais	Porcos (20 - 30kg) com SARA ventilados por 5 horas	Comparar três estratégias de ventilação em relação à troca gasosa, mecânica respiratória, níveis inflamatórios e função do surfactante	G1: VC (VT 7mL/kg; FR 30rpm; PEEP 10cmH ₂ O) G2: VC com MRA (40cmH ₂ O durante 40 segundos a cada hora) G3: VV (VT variável; FR 30rpm; PEEP 10cmH ₂ O)	A VV com um arquivo de variabilidade humana foi superior a VC e a VC com MRA para a melhoria sustentada da troca gasosa e mecânica respiratória
Mutch et al. ⁽¹⁹⁾	10 animais	Porcos (30 - 40kg) primeiramente com pulmões hígidos e após com SARA	Testar se a imposição de sinal respiratório variável com a adição do ruído fisiológico poderia influenciar nos osciladores cardiorrespiratórios	Os animais foram submetidos à VM por 4 - 5 minutos em cada modo ventilatório - VC e VV (FR e VT variáveis para manter um VMin igual da VC) - pré e pós-SARA	A VV aumentando a arritmia sinusal respiratória pode ser uma abordagem para melhorar o reacomplamento dos sistemas orgânicos
McMullen et al. ⁽²⁰⁾	G1 = 8 animais G2 = 8 animais	Porcos (25 - 30kg) submetidos à VM seletiva no pulmão dependente durante 90 minutos e por mais 60 minutos após restauração da ventilação em ambos os pulmões	Comparar a VV com a VC quanto à troca gasosa e à mecânica pulmonar durante ventilação seletiva e após MRA e reestabelecimento da ventilação em ambos os pulmões	G1: VC (VT 12mL/kg; FR 20rpm; PEEP 5cmH ₂ O) G2: VV (algoritmo de variabilidade da FR e VT para assegurar o mesmo VMin da VC)	No modelo de ventilação seletiva, a VV resultou em superior troca gasosa e mecânica respiratória quando comparado a VC. A melhor complacência estática na VV persistiu com a restauração da ventilação em ambos os pulmões
Mutch et al. ⁽²¹⁾	G1 = 9 animais G2 = 9 animais	Porcos (25 - 30kg) com broncoespasmo ventilados por 4 horas	Comparar a VV com a VC examinando a troca gasosa, mecânica respiratória, exalação de CO ₂ e citocinas inflamatórias no lavado brônquico	G1: VC (VT 10mL/kg) G2: VV (FR e VT variável para manter um VMin constante)	A VV foi superior a VC na troca gasosa e mecânica respiratória durante broncoespasmo severo, sem diferenças em relação às citocinas inflamatórias
Spieth et al. ⁽²²⁾	G1 = 9 animais G2 = 9 animais G3 = 9 animais G4 = 9 animais	Porcos (23,8 - 37kg) com SARA ventilados por 6 horas	Determinar o impacto da VV na função pulmonar e seus efeitos no parênquima pulmonar comparado a estratégias de VM protetora convencional	G1: VC - ARDSnet ⁽¹⁶⁾ G2: VV - ARDSnet ⁽¹⁶⁾ (VT variável) G3: VC - OLA ⁽²³⁾ G4: VV - OLA ⁽²³⁾ (VT variável)	O uso de VT variável melhora a função respiratória e reduz danos histológicos durante VM de acordo com os protocolos ARDSnet e OLA, sem aumentar a inflamação pulmonar e o estresse mecânico
Spieth et al. ⁽²⁴⁾	G1 = 8 animais G2 = 8 animais G3 = 8 animais	Porcos (27,2 - 37,0kg) com SARA ventilados durante 6 horas	Testar se a PSV e a PSV variável melhoram a oxigenação e reduzem a lesão pulmonar associada à VM em comparação a PCV, e se a PSV variável melhora ainda mais a oxigenação e reduz lesão pulmonar comparada a PSV convencional	G1: VC - (PCV; FR para alcançar um pH > 7,25; VT ≈ 6mL/kg; PEEP 8cmH ₂ O) G2: VC - (PSV - FR livre; VT ≈ 6mL/kg; PEEP 8cmH ₂ O) G3: VV - (PSV variável - pressão de suporte com variação de 30% para atingir um VT ≈ 6mL/kg)	A PSV e a PSV variável reduziram lesões pulmonares e inflamação e melhoram a troca gasosa em relação à PCV protetora. A PSV variável melhorou ainda mais a oxigenação e reduziu esforço inspiratório com menos edema alveolar e infiltrado inflamatório em relação à PSV convencional
Ruth Graham et al. ⁽²⁵⁾	G1 = 6 animais G2 = 8 animais G3 = 6 animais G4 = 8 animais	Porcos (10 - 15kg) com SARA ventilados por 4 horas	Testar se aeração, troca gasosa e mecânica pulmonar seriam melhoradas quando a administração de surfactante foi combinada com a VV	G1: VC (FR 30rpm; VT 7,5mL/kg; PEEP 10cmH ₂ O) G2: VC com reposição de surfactante G3: VV (FR e VT variável) G4: VV com reposição de surfactante	A VV isolada foi a mais eficaz no reestabelecimento da troca gasosa e mecânica pulmonar e demonstrou efeito positivo maior no recrutamento pulmonar
Graham et al. ⁽²⁶⁾	G1 = 8 animais G2 = 8 animais	Porcos (22 - 30 kg) com SARA ventilados por 4 horas	Testar se o recrutamento alveolar e respirações periódicas com baixo VT, observados com a VV, poderiam resultar em um aumento da resolução do edema na SARA	G1: VC (VT < 7,5mL/kg; PEEP 10cmH ₂ O; VMin fixo) G2: VV (FR variável com mudanças recíprocas do VT para manter um VMin; PEEP 10cmH ₂ O)	A TC sugere que a redistribuição salutar e a depuração melhorada do edema pulmonar contribuem para os efeitos benéficos da VV
Pillow et al. ⁽²⁷⁾	G1 = 7 animais G2 = 9 animais G3 = 9 animais	Cordeiros prematuros com 129 dias de gestação, ventilados por 2 horas	Testar se a VV melhoraria a oxigenação arterial, a eficiência ventilatória e a complacência pulmonar	G1: VC (PRVC - VT 11mL/kg; FR 50rpm; pressão inspiratória pico máxima de 40cmH ₂ O) G2: VV (VT e FR variável para manter um VMin igual a VC) G3: GC (Sem uso de VM)	A VV melhora a complacência pulmonar e a eficiência ventilatória comparado a VC

Continua...

...continuação

Carvalho et al. ⁽²⁸⁾	12 animais	Porcos (33,1 - 46,6kg) com SARA ventilados por 1 hora em cada modo	Avaliar os efeitos da PSV e PSV variável comparada com a PCV em relação à distribuição regional de aeração, reaeração e hiperinsuflação corrente, bem como a distribuição da ventilação e fluxo sanguíneo pulmonar	VC - (PCV - VT ≈ 6mL/kg; FR para manter o pH > 7,3; PEEP 8cmH ₂ O) VC - (PSV - VT ≈ 6mL/kg; FR livre; PEEP 8cmH ₂ O) VV - (PSV variável - pressão de suporte com variação de 20% para atingir um VT ≈ 6mL/kg)	A PSV e PSV variável melhoraram a oxigenação e o <i>shunt</i> intrapulmonar comparado a PCV. Comparado com PSV, a PSV variável redistribuiu a perfusão de zonais caudais para craniais, melhorando adicionalmente a oxigenação
Spieth et al. ⁽²⁹⁾	G1 = 8 animais G2 = 8 animais G3 = 8 animais	Porcos (26,8 - 34,4kg) com SARA ventilados por 6 horas	Determinar os efeitos da PAV, PSV variável e PSV convencional na função pulmonar, no padrão respiratório e no dano pulmonar	G1: VC - (PAV - fluxo assistido 60%; VT assistido ajustado para atingir um VT alvo ≈ 6mL/kg) G2: VC - (PSV - pressão de suporte configurada para atingir um VT ≈ 6mLkg) G3: VV - (PSV variável - pressão de suporte com variação de 30% para atingir um VT ≈ 6mL/kg)	A PAV e a PSV variável aumentaram a variabilidade do VT e melhoraram a oxigenação e a mistura venosa sem influenciar na sincronia paciente-ventilador ou afetar a lesão pulmonar comparada com a PSV convencional. Comparado com a PAV, a PSV e a PSV variável foram associadas com redução do esforço inspiratório
Thammanomai et al. ⁽³⁰⁾	G1 = 8 animais G2 = 8 animais G3 = 8 animais G4 = 8 animais	Ratos (22 - 26g) com SARA	Investigar os efeitos combinados de modos de ventilação e PEEP na mecânica, troca gasosa e biologia do pulmão, incluindo surfactante e integridade da célula epitelial, em dois níveis de PEEP	G1: VC (VT 8mL/kg; FR 240rpm) com PEEP 3 e 6cmH ₂ O. G2: VC com suspiros (grandes ventilações, duas a cada minuto) com PEEP 3 e 6cmH ₂ O G3: VV nova (FR e VT variável - volume mínimo, pico e máximo - para manter um mesmo VMin da VC) com PEEP 3 e 6 cmH ₂ O G4: GC (receberam somente a ventilação inicial após a lesão pulmonar) com PEEP 3 e 6cmH ₂ O	A PEEP teve um efeito significativo sobre o desempenho de todos os modos ventilatórios. A PEEP maior protegeu o pulmão do colapso e reduziu a heterogeneidade tecidual. No entanto, a PEEP menor protegeu melhor o epitélio e teve um efeito positivo sobre o surfactante, especialmente durante a VV
Samary et al. ⁽³¹⁾	G1 = 12 animais G2 = 12 animais	Ratos Wistar (365 ± 55g) com SARA pulmonar e extrapulmonar ventilados por 1 hora	Comparar a VV versus a VC	G1: VC (VCV - VT 6mL/kg; PEEP 5cmH ₂ O) G2: VV (VCV - VT variável, coeficiente de variação de 30%; PEEP 5cmH ₂ O)	A VV melhorou a função pulmonar em ambos. Entretanto, a VV levou a efeitos benéficos mais marcados sobre a expressão de marcadores biológicos na SARA pulmonar que na SARA extrapulmonar

G - grupo; SARA - síndrome da angústia respiratória aguda; VV - ventilação variável; VT - volume corrente; VC - ventilação convencional; FR - frequência respiratória; PEEP - pressão positiva expiratória final; VMin - volume-minuto; GC - grupo controle; VM - ventilação mecânica; ; PaO₂ - pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ - pressão arterial de dióxido de carbono; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; ARDSnet - *acute respiratory distress syndrome network*; IL - interleucina; MRA - manobra de recrutamento alveolar; OLA - *open lung approach*; PSV - ventilação com pressão de suporte; PCV - ventilação controlada a pressão; TC - tomografia computadorizada; PRVC - ventilação com volume controlado e pressão regulada; PAV - ventilação assistida proporcional; VCV - ventilação controlada a volume.

DISCUSSÃO

A utilização da VV e os principais desfechos a ela relacionados foram revisados. A VV foi testada em estudos experimentais, os quais mostram efeitos benéficos em relação à melhora da função pulmonar, troca gasosa e/ou mecânica respiratória, sem ocasionar danos e/ou inflamação no tecido pulmonar, comparada à VC. Apesar disso, a VV foi pouco explorada no cenário clínico e encontramos somente três estudos clínicos que apresentavam objetivos distintos e resultados conflitantes em relação à troca gasosa.

Os efeitos benéficos dos modos ventilatórios variáveis ocorrem devido à utilização de um sistema não linear para mimetizar a variabilidade fisiológica do sistema respiratório. Tais modos podem aumentar o VT com base nas

características de abertura não linear de alvéolos colapsados⁽⁸⁾ e normais.⁽³⁶⁾

Há dois epifenômenos principais, que constituem a base para melhora da função pulmonar durante a VV: recrutamento e estabilização de regiões pulmonares, contribuindo para a troca gasosa; e melhoria na ventilação-perfusão correspondente.

A amplificação de regiões pulmonares ventiladas é atingida principalmente pelo recrutamento de alvéolos previamente colapsados. Suki et al.⁽³⁷⁾ demonstraram que, uma vez alcançada a pressão crítica de abertura das vias aéreas, todas as ramificações subsequentes e com menores pressões críticas de abertura serão abertas, de forma semelhante a uma “avalanche”. Uma vez que os valores das pressões críticas de abertura das vias aéreas fechadas e

Quadro 2 - Principais características dos estudos clínicos analisando ventilação mecânica variável

Autor	Amostra (N)	Características da amostra	Objetivo	Intervenção	Conclusão
Boker et al. ⁽³²⁾	G1 = 21 pacientes G2 = 20 pacientes	Pacientes submetidos à cirurgia eletiva de aneurismectomia da aorta abdominal	Comparar a VC com a VV em relação à troca gasosa pulmonar, à mecânica respiratória ou à evidência radiológica de atelectasia	G1: VC (VT 10mL/kg; FR 10rpm; PEEP 0cmH ₂ O; FiO ₂ 0,6). G2: VV (modo com um divisor de volumes - mudanças na FR resultaram em mudanças recíprocas do VT para entregar o mesmo VMin da VC)	A VV melhorou significativamente a função pulmonar quando comparada à VC
Spieth et al. ⁽³³⁾	13 pacientes	Pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda submetidos à ventilação com PSV convencional e PSV variável por 1 hora cada, de forma aleatória	Comparar a PSV variável com a PSV convencional em relação à função pulmonar e ao melhor conforto do paciente	PSV convencional - FR espontânea; pressão de suporte para alcançar um VT ≈ 8mL/kg; PEEP e FiO ₂ de acordo com a terapia atual. PSV variável - pressão de suporte com variação de 30% para atingir um VT ≈ 8mL/kg	A PSV variável comprovou ser segura e viável comparada à PSV convencional; ela aumenta a variabilidade do VT e foi associada com melhor sincronia paciente-ventilador, com níveis comparáveis de troca gasosa
Wang et al. ⁽³⁴⁾	G1 = 83 pacientes G2 = 79 pacientes	Pacientes idosos submetidos à ressecção eletiva de tumor gastrointestinal via laparotomia com duração > 2 horas	Comparar duas estratégias de VM protetora na disfunção cognitiva pós-operatória em pacientes idosos 1 semana após cirurgia abdominal aberta	G1: VC (VCV - VT 8mL/kg; FR para alcançar normocapnia; PEEP 5cmH ₂ O; FiO ₂ 0,35). G2: VV (VCV - VT ≈ 8mL/kg com variação aleatória de 30% respiração a respiração)	VV <i>versus</i> VC protetora diminuiu a incidência de <i>delirium</i> pós-operatório e disfunção cognitiva pós-operatória pela redução da resposta pró-inflamatória sistêmica

VC - ventilação convencional; VV - ventilação variável; G - grupo; VT - volume corrente; FR - frequência respiratória; PEEP - pressão positiva expiratória final; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; VMin - volume-minuto; PSV - ventilação com pressão de suporte; VCV - ventilação controlada a volume.

Quadro 3 - Mensagens chave desta revisão sobre o método

Ventilação mecânica variável
Benefícios
Melhora da troca gasosa (evidência experimental ^(9,11-15,17,18,20-22,24,25,28-31) e clínica ⁽³²⁾)
Melhora da mecânica respiratória (evidência experimental ^(9,11,13-15,18,19,22,24-26,30) e clínica ⁽³²⁾)
Melhora da relação ventilação/perfusão (evidência experimental ^(13,15,18,22,25,28,29,35))
Liberação de surfactante (evidência experimental ⁽¹⁷⁾)
Redução da resposta inflamatória (evidência experimental ^(15,17,24) e clínica ⁽³⁴⁾)
Redução da lesão pulmonar (evidência experimental ^(11,17,22))
Melhor sincronia paciente-ventilador (evidência clínica ⁽³³⁾)
Lacunas de conhecimento
Investigação clínica, por meio de ensaios clínicos controlados randomizados, em diferentes situações clínicas, incluindo pacientes com e sem comprometimento pulmonar agudo

o tempo para atingir esses valores podem diferir entre as regiões pulmonares, a adição de padrões de VM que produzam pressões das vias aéreas e tempos inspiratórios diferentes pode ser vantajosa para maximizar o recrutamento pulmonar e a estabilização alveolar, em comparação aos padrões ventilatórios convencionais.

Para a estabilização destas regiões pulmonares abertas e a prevenção do colapso durante a VM em pulmões saudáveis, a produção e a liberação de surfactante são cruciais.⁽³⁸⁾ A liberação de surfactante aumenta exponencialmente com estiramento das células alveolares tipo II.⁽³⁹⁾ Assim, os VT altos gerados intermitentemente durante a VV podem

aumentar o estiramento alveolar e, conseqüentemente, estimular a liberação de surfactante a partir das células alveolares tipo II. Em cobaias saudáveis, as variações aleatórias do VT promovem liberação endógena de surfactante, observada pelo aumento na concentração de fosfolipídeos surfactante-associado e pela redução na concentração de fosfolipídeos membrana-associado, e aprimoram a estabilidade alveolar, reduzindo a lesão pulmonar.⁽¹⁷⁾ Em contraponto, em um modelo de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) por ácido oleico, a VM controlada variável não apresentou efeitos positivos na tensão superficial de surfactante avaliada pela surfactometria capilar do fluido broncoalveolar.⁽¹⁸⁾

Durante a VV, o aumento da troca gasosa é usualmente uma consequência da melhoria da relação ventilação/perfusão, a qual resulta tanto da redistribuição da ventilação para áreas perfundidas, como da redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar para zonas pulmonares melhor ventiladas. Em modelo experimental de SARA, foi observada a redistribuição da perfusão de regiões pulmonares dependentes para não dependentes.⁽²⁸⁾ Outro estudo, também em modelo porcino de SARA,⁽²²⁾ analisando o fluxo sanguíneo pulmonar por meio da técnica de microesferas fluorescentes, mostrou que a variabilidade do VT associado a estratégias de VM protetora redistribuiu o fluxo sanguíneo pulmonar em direção a zonas caudais e periféricas. Nesse sentido, a VV, reduzindo a pressão média das vias aéreas em áreas ventiladas e recrutando outras áreas previamente colapsadas, pode reduzir a impedância vascular e a vasoconstrição hipóxica, contribuindo, conseqüentemente, para a adequação da ventilação e da perfusão.

Tem sido observado que, durante a VM assistida variável (ventilação com pressão de suporte - PSV - *pressure support ventilation*, variável), a oxigenação aumenta apesar da ausência de melhora da aeração em zonas pulmonares dependentes. A PSV variável não teve efeitos no recrutamento ou na redistribuição da aeração em um modelo de lavagem pulmonar salina quando comparada à VM assistida convencional (PSV convencional), houve apenas redistribuição da perfusão de regiões pulmonares dependentes para não dependentes.⁽²⁸⁾ Já, durante a VM controlada variável em diferentes modelos de SARA, houve redução do *shunt* pulmonar^(13,15,18,22,25,35) sem influência importante no espaço morto,^(15,26) sugerindo que, durante a VM controlada variável, a redução do *shunt* é mais proeminente que a redução do espaço morto. Semelhantemente, a mistura venosa foi reduzida na PSV variável, mas não na PSV convencional.⁽²⁹⁾

Mutch et al.⁽¹⁹⁾ demonstraram que a aplicação da VV, antes e após lesão pulmonar induzida por ácido oleico, aumentou a arritmia sinusal respiratória com a adição da variabilidade, quando comparada ao mesmo período de VM com VT controlado. A perda da arritmia sinusal respiratória, que ocorre em condições patológicas, é uma consequência do desacoplamento de variáveis biológicas importantes. Desta forma, medidas que restaurem ou aumentem o acoplamento destas variáveis são vantajosas, pois o aumento na arritmia sinusal respiratória está relacionado com a diminuição do *shunt* intrapulmonar e com menor espaço morto.⁽⁴⁰⁾

A VM controlada variável apresentou melhor oxigenação arterial que a VM controlada convencional em 14 dos 17 estudos experimentais, incluindo modelos de

SARA,^(9,11,13-15,18,22,25,30,31) não SARA,⁽¹⁷⁾ anestesia prolongada,⁽¹²⁾ ventilação seletiva⁽²⁰⁾ e broncoespasmo.⁽²¹⁾ Em três estudos, incluindo modelo experimental de SARA induzida por ácido oleico⁽²⁶⁾ e cordeiros prematuros,^(10,27) a VM controlada variável não melhorou a oxigenação arterial em comparação à VM controlada convencional. O aprimoramento na troca gasosa também é evidenciada durante PSV variável comparada a PSV convencional em modelos de SARA.^(24,28,29) Apesar disto, nos dois estudos clínicos^(32,33) que avaliaram a troca gasosa, somente o publicado por Boker et al.,⁽³²⁾ realizado com pacientes submetidos à aneurismectomia da aorta abdominal, apresentou melhora significativa deste desfecho durante a VV, comparado ao grupo submetido à VC. Já o estudo realizado por Spieth et al.⁽³³⁾ em pacientes com insuficiência respiratória hipóxêmica aguda, a troca gasosa foi comparável para PSV convencional e variável. No entanto, este estudo era um ensaio clínico randomizado cruzado com duração de apenas 1 hora em cada modalidade ventilatória, o que pode explicar os achados semelhantes.

Em vários estudos utilizando modelos experimentais de SARA,^(9,11,13-15,18,19,22,24-26,30) a mecânica respiratória foi positivamente influenciada pela VV. Há evidências clínicas consideráveis na SARA^(16,41) e também fora dela,⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ de que, proporcionalmente, maiores VT e pressão inspiratória podem piorar ou desencadear a lesão pulmonar induzida pela ventilação, pois a abertura e o fechamento cíclicos podem aumentar o estresse de cisalhamento, e piorar a resposta inflamatória, agravando ou desencadeando a lesão pulmonar. Como, na VV, maiores VT são gerados de forma aleatória e intermitente, as pressões críticas de abertura de diferentes vias aéreas e alvéolos são alcançadas, e regiões pulmonares são abertas. Deste modo, tem sido demonstrado que, embora pressões contínuas elevadas possam ser prejudiciais, altas pressões pontuais resultantes da utilização de um modo de VV podem não ser, e estas podem manter os alvéolos abertos e ajudar a abrir alvéolos colapsados.^(35,45)

Experimentalmente, Boker et al.⁽¹⁵⁾ sugerem que a VV pode ser mais protetora do que a VC. Eles observaram que a concentração de interleucina-8 (IL-8) no aspirado traqueal após 5 horas de VV é menor se comparada a VM protetora convencional, embora semelhantes em relação ao edema pulmonar. Corroborando tal achado, Arold et al.⁽¹⁷⁾ demonstraram que, após 3 horas de VV em cobaias sem lesão pulmonar, houve redução nas concentrações de IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no lavado broncoalveolar. Observaram também que a VV resultou em uma quantidade de fosfolípídeos no lavado broncoalveolar similar à do grupo controle, enquanto que,

na VC, esse índice diminuiu significativamente, sugerindo um papel protetor potencial da lesão pulmonar associada à ventilação, por parte da VV.

Em contraste, vários grupos não encontraram diferença na resposta inflamatória entre VV e VC. Em modelos animais de SARA,⁽¹⁸⁾ broncoespasmo severo⁽²¹⁾ e prematuridade,⁽²⁷⁾ as concentrações de IL-8, IL-6 e IL-10 e conteúdo proteico total no lavado broncoalveolar foram similares entre VM controlada variável e convencional. Não houve diferenças na lesão pulmonar em amostras de tecido pulmonar em um modelo animal de SARA induzida por ácido oleico.⁽¹⁸⁾ No entanto, em SARA induzida por depleção do surfactante, a VM controlada variável reduziu o dano alveolar quando comparada à VC e foi associada à redução do edema intersticial, hemorragia e disfunção epitelial.⁽²²⁾ A VV aprimora a função pulmonar sem causar danos estruturais aos pulmões ou aumentar a resposta inflamatória em modelo experimental e, no cenário clínico, está associada à redução significativa da resposta pró-inflamatória sistêmica, comparada à VM controlada convencional, no pós-operatório de cirurgia abdominal aberta.⁽³⁴⁾ Fica evidente que, mesmo com a utilização de VT e/ou pressão não fixos durante a VV, estes não acarretam alterações inflamatórias e estruturais, e, ainda, os resultados benéficos observados, quando utilizado esta modalidade, são resultantes desta variabilidade.

A maioria dos estudos utilizados nesta revisão empregou a variabilidade da FR com um VT variável corresponde, ou vice-versa, para entregar uma ventilação minuto fixa,^(9-15,17-22,25-27,30-32,34) exceto três estudos experimentais^(24,28,29) e o estudo clínico realizado por Spieth et al.⁽³³⁾ Recentemente, a variabilidade da PEEP⁽⁴⁶⁾ foi avaliada preliminarmente em modelo porcino de SARA, comparando uma estratégia de VM controlada protetora com uma estratégia semelhante, porém, utilizando dois níveis de PEEP. A variabilidade da PEEP melhorou a troca gasosa sem ocasionar novas alterações estruturais pulmonares e inflamatórias.

Estudo que comparou a variabilidade respiratória resultante da avaliação de 10 sujeitos normais (sequência de 1.587 respirações) àquela gerada aleatoriamente por um sistema computacional, objetivando avaliar a taxa de variabilidade relacionada ao VT e o impacto desta na troca gasosa e mecânica pulmonar, demonstrou que a natureza da variabilidade escolhida não teve nenhum efeito sobre a função pulmonar. Os autores concluíram que o percentual de variabilidade respiratória, mas não o padrão, são cruciais para o sucesso de VV.⁽⁴⁷⁾

Os estudos analisados na presente revisão sugerem que a VV é viável e pode ser uma estratégia ventilatória eficaz

na melhora da função pulmonar, especialmente em pulmões com lesão pulmonar, visto que a maioria dos estudos pré-clínicos utilizou modelos de SARA. As evidências clínicas acerca da VV são apresentadas em apenas três estudos clínicos,⁽³²⁻³⁴⁾ sendo que estes apresentam limitações como o fato de não haver cegamento do pesquisador e equipe envolvida nos cuidados do paciente, avaliação apenas a curto prazo, ausência de desfechos clinicamente relevantes, e o reduzido número de pacientes incluídos. Além disso, somente dois estudos clínicos apresentam dados sobre hemodinâmica^(32,33) e sedação,^(33,34) sendo este último com informações apenas sobre tipo e prevalência de cada sedativo, sem nenhuma informação sobre necessidade e doses utilizadas. Esses fatores certamente impossibilitam sua inserção na prática clínica, apesar dos bons resultados encontrados nos estudos analisados nesta revisão.

Embora estudos pré-clínicos sugiram benefícios da VV em pulmões lesados com grandes regiões colapsadas e recrutáveis, não há dados disponíveis sobre o emprego da VV em pacientes com SARA. O nosso grupo tem investigado o papel da variação da PEEP na troca gasosa em pacientes com SARA leve ou moderada (RBR-5bb65v).

Pesquisas clínicas com o emprego da VV em outras populações também estão em andamento.^(48,49) Em 2014, foi publicado um protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado⁽⁴⁸⁾ em pacientes submetidos à cirurgia abdominal aberta com duração mínima de 3 horas. Este estudo emprega a variação de 30% do VT a partir do volume médio de 6mL/kg/peso predito. O desfecho primário do estudo é a capacidade vital forçada no primeiro dia de pós-operatório. Os desfechos secundários incluem novos testes de função pulmonar, nível plasmático de citocinas, distribuição espacial da ventilação avaliada por meio de tomografia por impedância elétrica e complicações pulmonares no pós-operatório. Outro estudo clínico multicêntrico, controlado e randomizado avalia a PSV variável em pacientes com diferentes patologias internados em unidades de terapia intensiva, com o objetivo de comparar a duração do desmame da VM com a modalidade PSV convencional.⁽⁴⁹⁾ A partir destes estudos que apresentam um delineamento mais apropriado e avaliando desfechos mais consistentes, espera-se encontrar evidências sobre o uso da VV para sua possível inserção na prática clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ventilação variável é provavelmente uma das estratégias ventilatórias que mais tem sido investigada em modelos animais de doenças. Estudos experimentais têm apresentado efeitos benéficos de diferentes estratégias

ventilatórias variáveis na melhora da função pulmonar e redução do dano em lesão pulmonar leve e moderada, em curto prazo. A ventilação variável parece ser uma estratégia viável para o aprimoramento da troca gasosa e mecânica respiratória, assim como para prevenção de lesão pulmonar associada à ventilação mecânica. No entanto, há poucas

evidências baseadas em estudos clínicos comparativos com delineamento apropriado, número adequado de pacientes e desfechos clínicos relevantes. Portanto, estudos clínicos com o emprego da ventilação variável são necessários para investigar o potencial das estratégias ventilatórias variáveis na melhora da evolução clínica dos pacientes submetidos à ventilação mecânica.

ABSTRACT

Objective: To review the literature on the use of variable mechanical ventilation and the main outcomes of this technique.

Methods: Search, selection, and analysis of all original articles on variable ventilation, without restriction on the period of publication and language, available in the electronic databases LILACS, MEDLINE®, and PubMed, by searching the terms “variable ventilation” OR “noisy ventilation” OR “biologically variable ventilation”.

Results: A total of 36 studies were selected. Of these, 24 were original studies, including 21 experimental studies and three clinical studies.

Conclusion: Several experimental studies reported the beneficial effects of distinct variable ventilation strategies on lung function using different models of lung injury and healthy lungs. Variable ventilation seems to be a viable strategy for improving gas exchange and respiratory mechanics and preventing lung injury associated with mechanical ventilation. However, further clinical studies are necessary to assess the potential of variable ventilation strategies for the clinical improvement of patients undergoing mechanical ventilation.

Keywords: Ventilation, artificial/methods; Pulmonary gas exchange/methods; Pulmonary ventilation/physiology; Acute respiratory distress syndrome

REFERÊNCIAS

- Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*. 1999;399(6735):461-5.
- Frey U, Silverman M, Barabási AL, Suki B. Irregularities and power law distributions in the breathing pattern in preterm and term infants. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(3):789-97.
- Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA. Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Chest*. 1983;84(2):202-5.
- Alencar AM, Arold SP, Buldyrev SV, Majumdar A, Stamenović D, Stanley HE, et al. Physiology: Dynamic instabilities in the inflating lung. *Nature*. 2002;417(6891):809-11.
- Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1260-4.
- Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Mercat A, Diehl JL, Lefort Y, et al. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2076-83.
- Wolff G, Eberhard L, Guttman J, Bertschmann W, Zeravik J, Adolph M. Polymorphous ventilation: a new ventilation concept for distributed time constants. In: Rügheimer E, Mang H, Tchaikowsky K, editors. *New aspects on respiratory failure*. Berlin: Springer; 1992. p.235-52.
- Suki B, Alencar AM, Sujeer MK, Lutchen KR, Collins JJ, Andrade JS Jr, et al. Life-support system benefits from noise. *Nature*. 1998;393(6681):127-8.
- Thammanomai A, Hueser LE, Majumdar A, Bartolák-Suki E, Suki B. Design of a new variable-ventilation method optimized for lung recruitment in mice. *J Appl Physiol* (1995). 2008;104(5):1329-40.
- Berry CA, Suki B, Polglase GR, Pillow JJ. Variable ventilation enhances ventilation without exacerbating injury in preterm lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 2012;72(4):384-92.
- Bellardine CL, Hoffman AM, Tsai L, Ingenito EP, Arold SP, Lutchen KR, et al. Comparison of variable and conventional ventilation in a sheep saline lavage lung injury model. *Crit Care Med*. 2006;34(2):439-45.
- Mutch WA, Eschun GM, Kowalski SE, Graham MR, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable ventilation prevents deterioration of gas exchange during prolonged anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2000;84(2):197-203.
- Mutch WA, Harms S, Lefevre GR, Graham MR, Girling LG, Kowalski SE. Biologically variable ventilation increases arterial oxygenation over that seen with positive end-expiratory pressure alone in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000;28(7):2457-64.
- Arold SP, Mora R, Lutchen KR, Ingenito EP, Suki B. Variable tidal volume ventilation improves lung mechanics and gas exchange in a rodent model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(3):366-71.
- Boker A, Graham MR, Walley KR, McManus BM, Girling LG, Walker E, et al. Improved arterial oxygenation with biologically variable or fractal ventilation using low tidal volumes in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):456-62.
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
- Arold SP, Suki B, Alencar AM, Lutchen KR, Ingenito EP. Variable ventilation induces endogenous surfactant release in normal guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(2):L370-5.
- Funk DJ, Graham MR, Girling LG, Thliveris JA, McManus BM, Walker EK, et al. A comparison of biologically variable ventilation to recruitment manoeuvres in a porcine model of acute lung injury. *Respir Res*. 2004;5:22.
- Mutch WA, Graham MR, Girling LG, Brewster JF. Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia. *Respir Res*. 2005;6:41.
- McMullen MC, Girling LG, Graham MR, Mutch WA. Biologically variable ventilation improves oxygenation and respiratory mechanics during one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2006;105(1):91-7.

21. Mutch WA, Buchman TG, Girling LG, Walker EK, McManus BM, Graham MR. Biologically variable ventilation improves gas exchange and respiratory mechanics in a model of severe bronchospasm. *Crit Care Med*. 2007;35(7):1749-55.
22. Spieth PM, Carvalho AR, Pelosi P, Hoehn C, Meissner C, Kasper M, et al. Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(8):684-93.
23. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino GP, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6 Pt 1):1835-46.
24. Spieth PM, Carvalho AR, Güldner A, Kasper M, Schubert R, Carvalho NC, et al. Pressure support improves oxygenation and lung protection compared to pressure-controlled ventilation and is further improved by random variation of pressure support. *Crit Care Med*. 2011;39(4):746-55.
25. Ruth Graham M, Goertzen AL, Girling LG, Friedman T, Pauls RJ, Dickson T, et al. Quantitative computed tomography in porcine lung injury with variable versus conventional ventilation: Recruitment and surfactant replacement. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1721-30.
26. Graham MR, Gulati H, Kha L, Girling LG, Goertzen A, Mutch WA. Resolution of pulmonary edema with variable mechanical ventilation in a porcine model of acute lung injury. *Can J Anesth*. 2011;58(8):740-50.
27. Pillow JJ, Musk GC, McLean CM, Polglase GR, Dalton RG, Jobe AH, et al. Variable ventilation improves ventilation and lung compliance in preterm lambs. *Intensive Care Med*. 2011;37(8):1352-9.
28. Carvalho AR, Spieth PM, Güldner A, Cuevas M, Carvalho NC, Beda A, et al. Distribution of regional lung aeration and perfusion during conventional and noisy pressure support ventilation in experimental lung injury. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(4):1083-92.
29. Spieth PM, Güldner A, Beda A, Carvalho N, Nowack T, Krause A, et al. Comparative effects of proportional assist and variable pressure support ventilation on lung function and damage in experimental lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2654-61.
30. Thammanomai A, Hamakawa H, Bartolák-Suki E, Suki B. Combined effects of ventilation mode and positive end-expiratory pressure on mechanics, gas exchange and the epithelium in mice with acute lung injury. *PLoS One*. 2013;8(1):e53934.
31. Samary CS, Moraes L, Santos CL, Huhle R, Santos RS, Ornellas DS, et al. Lung Functional and Biologic Responses to Variable Ventilation in Experimental Pulmonary and Extrapulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2016;44(7):e553-62.
32. Boker A, Haberman CJ, Girling L, Guzman RP, Louridas G, Tanner JR, et al. Variable ventilation improves perioperative lung function in patients undergoing abdominal aortic aneurysmectomy. *Anesthesiology*. 2004;100(3):608-16.
33. Spieth PM, Güldner A, Huhle R, Beda A, Bluth T, Schreiter D, et al. Short-term effects of noisy pressure support ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care*. 2013;17(5):R261.
34. Wang R, Chen J, Wu G. Variable lung protective mechanical ventilation decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21208-14.
35. Mutch WA, Harms S, Ruth Graham M, Kowalski SE, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):319-23.
36. Alencar AM, Arold SP, Buldyrev SV, Majumdar A, Stamenović D, Stanley HE, et al. Physiology: Dynamic instabilities in the inflating lung. *Nature*. 2002;417(6891):809-11.
37. Suki B, Barabási AL, Hantos Z, Peták F, Stanley HE. Avalanches and power-law behaviour in lung inflation. *Nature*. 1994;368(6472):615-8.
38. Lutz D, Gazdhar A, Lopez-Rodriguez E, Ruppert C, Mahavadi P, Günther A, et al. Alveolar derecruitment and collapse induration as crucial mechanisms in lung injury and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;52(2):232-43.
39. Wirtz HR, Dobbs LG. Calcium mobilization and exocytosis after one mechanical stretch of lung epithelial cells. *Science*. 1990;250(4985):1266-9.
40. Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation*. 1996;94(4):842-7.
41. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-54.
42. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):950-7.
43. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, Friedman G, Gajic O, Goldstein JN, Linko R, Pinheiro de Oliveira R, Sundar S, Talmor D, Wolthuis EK, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ; PROtective Ventilation Network Investigators. Lung-protective ventilation with low tidal volumes and the occurrence of pulmonary complications in patients without acute respiratory distress syndrome: a systematic review and individual patient data analysis. *Crit Care Med*. 2015;43(10):2155-63. Review.
44. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrave D, Friedman G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care*. 2010;14(2):R39.
45. Fujino Y, Goddon S, Dolhnikoff M, Hess D, Amato MB, Kacmarek RM. Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2001;29(8):1579-86.
46. Forgiarini Junior LA, Paludo A, Mariano R, Moraes MM, Pereira RB, Forgiarini LF, et al. O efeito da utilização de dois níveis de PEEP (BiPEEP) em modelo suíno de lesão pulmonar aguda. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;Supl 1:36.
47. Froehlich KF, Graham MR, Buchman TG, Girling LG, Scafetta N, West BJ, et al. Physiological noise versus white noise to drive a variable ventilator in a porcine model of lung injury. *Can J Anaesth*. 2008;55(9):577-86.
48. Spieth PM, Güldner A, Uhlig C, Bluth T, Kiss T, Schultz MJ, et al. Variable versus conventional lung protective mechanical ventilation during open abdominal surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:155.
49. Kiss T, Güldner A, Bluth T, Uhlig C, Spieth PM, Markstaller K, et al. Rationale and study design of ViPS - variable pressure support for weaning from mechanical ventilation: study protocol for an international multicenter randomized controlled open trial. *Trials*. 2013;14:363.