

Ventilation protectrice pour tous ? (œdème pulmonaire cardiogénique, embolie pulmonaire, asthme, BPCO)

Christophe Quesnel^{1,2}, El Mahdi Hafiani^{1,2}, Marc Garnier^{1,2}

Disponible sur internet le :

1. AP-HP, hôpital Tenon, service d'anesthésie et réanimation, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France
2. Université Pierre-et-Marie-Curie Sorbonne université, 75013 Paris, France

Correspondance :

Christophe Quesnel, AP-HP, hôpital Tenon, service d'anesthésie et réanimation, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.
christophe.quesnel@aphp.fr

Mots clés

Lésion alvéolaire induite par le ventilateur
Ventilation pulmonaire protectrice
Volume courant
Pression expiratoire positive

■ Résumé

La ventilation est une technique essentielle en réanimation dont les modalités peuvent conditionner l'évolution du patient. Diverses études animales et cliniques dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont montré le rôle délétère de volume courant (V_t) ≥ 12 mL/kg de poids idéal théorique (PIT). Ces travaux ont conduit au concept de lésions induites par le ventilateur (VILI), dont les principaux déterminants sont le volotrauma, le barotrauma et l'atélectrauma. Il semble que l'adéquation entre V_t administré et volume pulmonaire disponible traduite par la pression motrice soit un déterminant essentiel du VILI. Ces mécanismes d'agression se combinent et peuvent être assimilés à une énergie mécanique délivrée au poumon introduisant une notion dynamique au VILI. Au cours du SDRA, la ventilation protectrice associant réduction du V_t à 6 mL/kg PIT et usage de la pression expiratoire positive (PEP) a été évaluée. Les résultats positifs de ces études, ont conduit à extrapoler ce concept en anesthésie et chez tous les patients critiques sans critères de SDRA recevant une ventilation. Des études de cohortes conduites chez des patients sans SDRA suggèrent qu'une diminution du V_t et des stratégies combinées de ventilation protectrice sont associées à une plus faible incidence de SDRA et pour certaines à une amélioration du pronostic. Cependant, les résultats de plusieurs essais randomisés en cours permettront de progresser sur les modalités de cette ventilation protectrice appliquée à tous les patients ventilés. La ventilation protectrice semble donc à privilégier en l'intégrant à la prise en charge de la pathologie concernée.

Keywords

Ventilator-induced lung injury (VILI)
Lung protective ventilation
Mechanical ventilation
Tidal volume

■ Summary

Lung-Protective ventilation for all? (Cardiogenic oedema, pulmonary embolism, asthma, COPD)

Mechanical ventilation is an essential support in critical care; its modalities can modify the evolution of the patient. Animal and clinical studies during acute respiratory distress syndrome

Positive end expiratory pressure

(ARDS) have shown the deleterious role of tidal volume (V_t) ≥ 12 mL/kg ideal body weight (IBW). These works have led to the concept of ventilator-induced lung injury (VILI) whose main determinants are volotrauma, barotrauma and atelectrauma. It seems that the adequacy between administered V_t and available pulmonary volume monitored by the driving pressure is an essential determinant of VILI. These mechanisms of lung injury are additive and can be considered as a mechanical energy delivered to the lung. During ARDS, protective ventilation using V_t of 6 mL/kg IBW and positive expiratory pressure (PEEP) was evaluated. The positive results of these studies led to extrapolate this concept to anaesthesia and to all critical patients without ARDS criteria receiving ventilation. Cohort studies conducted in patients without ARDS suggest that a V_t decrease combined with protective ventilation strategies are associated with a lower incidence of ARDS and in some studies with improved prognosis. However, the results of several randomised trials underway will make progress on the modalities of this protective ventilation applied to all ventilated patients. Protective ventilation seems to be preferred but need to be integrated into the global management of the pathology concerned.

Introduction

La ventilation artificielle est une technique essentielle de réanimation qui a permis une amélioration sensible du pronostic des patients dans nombre de situations cliniques. Son usage et son étude se sont développés tant en réanimation qu'en anesthésie et ont conduit avant les années 2000 à privilégier une stratégie de ventilation conventionnelle. Cette stratégie avait pour but essentiel de prévenir la formation d'atélectasies [1] et ainsi lutter contre l'effet shunt en appliquant des volumes courants (V_t) souvent supérieurs à 12 mL/kg de poids idéal théorique (PIT). Bien que d'anciennes données établissent que le V_t physiologique chez les mammifères soit de l'ordre de 6,3 mL/kg [2], c'est seulement à partir des années 80 que différents travaux expérimentaux [3] ont montré que la ventilation conventionnelle pouvait induire intrinsèquement des lésions alvéolaires secondaires aussi appelées « ventilator induced lung injury » (VILI) [4]. C'est en 2000, que le bénéfice clinique d'une ventilation protectrice à petit V_t (6 mL/kg PIT) a été démontré dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [5]. Cependant, la réduction des V_t peut favoriser les atélectasies, l'hypercapnie, nécessiter une élévation de fréquence respiratoire source d'hyperinflation dynamique [6]. Enfin, la demande ventilatoire du patient peut être très supérieure à la ventilation minute délivrée en ventilation protectrice nécessitant le recours à une sédation profonde. Cependant, ces effets délétères n'ont pas été confirmés et dans les 15 dernières années, des preuves concordantes suggèrent l'intérêt d'élargir le concept de ventilation protectrice lors de l'anesthésie et chez des patients sans critères de SDRA.

Après un bref résumé des principaux mécanismes impliqués dans la physiopathologie du VILI, nous rappellerons les principales données concernant les patients en SDRA et ceux sans critères de SDRA. La fin du texte, visera à donner quelques points de repères pour tendre vers une stratégie de ventilation

protectrice lors de la prise en charge de patients ventilés pour œdème pulmonaire cardiogénique, embolie pulmonaire, asthme, ou décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Mécanismes physiopathologiques des lésions induites par la ventilation

Les lésions alvéolaires induites par la ventilation peuvent être liées à plusieurs mécanismes. On décrit classiquement, trois causes de stress alvéolaire que sont le volotraumatisme, le barotraumatisme et l'atélectraumatisme [7].

Lors de la phase inspiratoire, un volume courant excessif peut induire une déformation de l'alvéole (volotraumatisme) avec une contrainte excessive (ou « strain » = dV/V_0). De même, une pression transpulmonaire excessive peut conduire à une rupture de l'alvéole et entraîner par exemple un pneumothorax (barotraumatisme), on parle alors de tension excessive (ou « stress » = $Palv - Ppl$). Il faut également se rappeler que ces deux phénomènes sont amplifiés au niveau des alvéoles au contact de zones lésées ou atélectasiées. Ainsi localement, selon le modèle de Mead et al. [8], des pressions de l'ordre de 30 cmH₂O peuvent conduire en réalité à des pressions proches de 140 cmH₂O. Le phénomène d'atélectasie étant rapide et inhérent à la ventilation invasive sous sédation, il est important de considérer que ces mécanismes lésionnels peuvent survenir très rapidement et s'étendre de proche en proche à partir des premières zones lésées souvent en région dorsale. Ces 2 composantes peuvent être appréciées en mesurant la pression de plateau (= $Palv$) et en contrôlant le V_t administré au patient. Lors de la phase expiratoire, la variation de volume en phase télé-expiratoire peut conduire à une fermeture complète de l'alvéole responsable de lésions de cisaillement, appelée atélectraumatisme. Sa survenue semble principalement liée à l'absence de PEP.

Toutes ses agressions mécaniques contribuent à activer des réponses cellulaires au niveau épithélial, endothélial et inflammatoire. Ceci contribue également à désorganiser la structure des tissus interstitiels. Il en découle une réponse inflammatoire locale et systémique qui va entretenir ces phénomènes appelé bio-trauma.

Plus récemment, cette vision mécanistique plutôt statique s'est étendue vers une modélisation plus globale et dynamique du stress imposé par la ventilation. Et la relation entre modalités de ventilation et quantité de poumon ventilable est devenue de plus en plus importante. La principale avancée a été de considérer une synthèse de cette interaction en mesurant la pression motrice (= Palv-PEP) reflétant à la fois les modalités de ventilation et la réponse pulmonaire. Ceci suggère que la modalité de ventilation peut être plus ou moins dangereuse selon la quantité de poumon aéré. On comprend dès lors qu'un réglage à haut Vt (> 12 mL/kg) puisse léser un poumon sain, alors qu'un Vt même modéré (8-10 mL/kg) puisse produire des lésions secondaires sur un poumon déjà atteint (SDRA).

Gattinoni et al. [9,10] ont intégré tous les paramètres mécaniques de la ventilation en un paramètre synthétique de puissance mécanique. Cette puissance traduit l'énergie délivrée au poumon par unité de temps. Ceci suggère que tous les paramètres ventilatoires réglés vont influencer cette puissance délivrée au poumon : la fréquence respiratoire, le rapport I:E, la variation de volume pulmonaire, la PEP, les résistances dans les voies aériennes. On parlerait alors d'ergotrauma lorsque le travail imposé au poumon par la ventilation dépasserait un certain seuil. Enfin, dans un futur proche, il sera intéressant de considérer la restitution d'énergie par le poumon ventilé à la phase expiratoire comme une autre composante de lésion alvéolaire qui reste pour l'instant mal évaluée.

Ventilation protectrice chez les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë

C'est chez les patients atteints de SDRA que le bénéfice d'une ventilation protectrice a été démontré. Trois paramètres ont été plus particulièrement évalués : le volume courant (Vt), la pression expiratoire positive (PEP) et la pression motrice (DP pour « driving pressure »).

Les données les plus robustes concernent la prévention du volotraumatisme par l'usage de Vt de 6 mL/kg PIT, tel que démontré dans un essai contrôlé randomisé princeps et depuis par différents travaux repris dans cette méta-analyse [5,11,12]. Cette vision pourrait s'étendre vers une ventilation ultra-protectrice (3 mL/kg PIT) dans les SDRA les plus sévères en s'aidant de technique d'épuration extracorporelle du dioxyde de carbone qui pourrait améliorer la survie de ces patients [13,14].

Un autre moyen de protéger les poumons des patients atteints de SDRA est de prévenir l'atélectraumatisme en utilisant une PEP. Trois essais randomisés n'ont pas démontré de bénéfice

d'une stratégie de PEP élevée vs basse [15-17]. Cependant, une méta-analyse basée sur ces essais suggère que chez les patients avec PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg, une PEP élevée pourrait améliorer le pronostic [18]. Ce résultat n'a pas été confirmé par une récente étude randomisée [19] conduite chez les patients atteints de SDRA modéré à sévère, qui associait manœuvres de recrutement pulmonaire et PEP élevée qui conduisait dans le bras interventionnel à une surmortalité, un risque accru de barotraumatisme et une plus longue durée de ventilation. Ainsi, le bénéfice d'une PEP élevée reste controversé surtout chez les patients atteints de SDRA mineur à modéré.

Enfin, le monitoring de la pression de plateau et la limitation de la pression motrice semblent particulièrement adaptés pour prévenir le VILI lors du SDRA [20]. En effet, une méta-analyse utilisant des données individuelles issues de neuf études randomisées, suggère fortement que les patients atteints de SDRA ont un meilleur pronostic lorsque les pressions motrices restent faibles [21]. Ces résultats ont été confirmés récemment dans une large population de patients atteints de SDRA [22] et chez ceux bénéficiant d'une oxygénation membranaire extracorporelle [23]. Une stratégie de ventilation purement basé sur ce paramètre de pression motrice reste cependant à évaluer prospectivement dans un essai randomisé.

Bénéfice des stratégies de ventilation pulmonaire-protectrice chez les patients sans critères de SDRA

Des études récentes montrent que des lésions de VILI peuvent se développer chez tous types de patients ventilés, y compris sans critères de SDRA et même sur des courtes périodes de ventilation [24,25]. Plusieurs types de patients pourraient ainsi bénéficier de stratégies de ventilation pulmonaire protectrice [26]. Deux méta-analyses utilisant des données individuelles suggèrent fortement que les patients en unité de soins intensifs (USI) avec des poumons sains pourraient bénéficier d'une ventilation à faibles volumes courants [27,28]. Ces travaux, retrouvent systématiquement une diminution très significative de la survenue de lésions alvéolaires secondaires chez les patients recevant des Vt de 6,5 vs 10,1 mL/kg PIT. Le bénéfice en termes de mortalité n'est cependant pas systématiquement retrouvé. Une récente étude prospective internationale évaluant les pratiques de ventilation chez les patients critiques sans SDRA (PROVENT) n'a pas confirmé d'association entre Vt et pronostic [29]. Cependant, il est important de noter que les Vt relevés dans l'étude PROVENT étaient modérés à faibles, puisque ≤ 9 mL/kg PIT chez la majorité des patients. Ces données sont d'ailleurs concordantes avec les travaux d'Esteban et al. [30,31] qui montrent l'adoption progressive du concept de Vt bas en USI, puisqu'en moyenne ceux-ci sont passés de 8,5 à 6,9 mL/kg PIT entre 1998 et 2000 tout en constatant une diminution de la mortalité sur cette période après ajustement (OR [IC95 %] 0,78 [0,67-0,92]). Si la diminution de SDRA induite

par la ventilation protectrice semble certain, l'impact sur la mortalité reste questionnable, cependant, aucune donnée ne plaide pour un impact négatif. Une étude récente aux États-Unis suggère que la réduction du volume courant chez les patients ventilés après un arrêt cardiaque extrahospitalier peut être associée à un meilleur pronostic neurologique, et à moins de jours avec des défaillances hémodynamique et ventilatoire [32]. D'autres données [33,34] obtenues chez des patients ventilés dès leur prise en charge aux urgences montrent que l'introduction d'un protocole de ventilation protectrice (baisse Vt, PEP modérée, contrôle DP) est associé à une diminution de la mortalité et à un sevrage ventilatoire plus rapide. Enfin, au bloc opératoire des données concordantes obtenues sur de larges cohortes [35,36] et un essai randomisé (étude IMPROVE) [37] montrent une diminution des complications postopératoires chez les patients bénéficiant d'une ventilation protectrice. Cependant, pour des Vt ≤ 9 mL/kg PIT, la baisse plus poussée des Vt ne semble pas associée à un impact pronostic meilleur comme rapporté récemment dans l'étude LAS VEGAS [38]. Au-delà de la baisse du Vt, comme dans le SDRA l'usage de PEP élevée reste incertain dans la stratégie de ventilation protectrice chez des patients sans SDRA. Ainsi, que ce soit lors de l'anesthésie (étude PROVHILO) [39] ou en réanimation, le bénéfice de PEP élevée n'est pas démontré et pourrait traduire chez ces patients les effets prédominants hémodynamiques et de surdistension alvéolaire lié au haut niveau de PEP lorsque le poumon reste globalement aéré [40]. De la même manière, peu de données existent sur la pression motrice chez des

patients indemnes de SDRA. Néanmoins, une DP diminuée semble associée à un meilleur pronostic chez les patients neurologisés [41] et également lors de la ventilation au bloc opératoire [42].

Ainsi, si on considère toutes ces données, il semble que le Vt reste le déterminant le mieux évalué chez les patients sans SDRA et que sa diminution entre 6–8 mL/kg PIT diminue l'incidence de survenue de SDRA et pourrait également être bénéfique sur d'autres paramètres pronostiques (mortalité, durée de ventilation, défaillances associées). L'usage de PEP élevée (> 9 cmH₂O) et/ou en dehors d'une stratégie globale (Vt, DP) semble à risque. Si une incrémentation de PEP est décidée, elle doit être titrée et associée à une évaluation hémodynamique (fonction cardiaque droite). La DP semble un paramètre particulièrement intéressant à monitorer afin de détecter la surdistension et éventuellement juger du bénéfice d'une incrémentation de PEP [43]. Chez des patients sans SDRA son niveau optimal n'est pas connu, mais la limite basse de sécurité dans le SDRA (15 cmH₂O) ne doit sûrement pas être dépassée en l'absence de SDRA.

Ventilation protectrice lors de l'œdème pulmonaire cardiogénique, l'embolie pulmonaire, l'asthme, et la décompensation de BPCO ?

Globalement, l'objectif d'une ventilation protectrice doit être envisagé dans ces pathologies. Un Vt limité et une PEP semblent utilisables dans les œdèmes cardiogéniques en restant vigilant

TABLEAU I
Paramètres ventilatoires utilisables selon la situation clinique

Paramètre/type	Poumon normal	SDRA	Asthme/BPCO	OAP	EP
Physiopathologie		Cl ↓↓, babylung	Te ↑↑↑, PEPI, barotraumatisme	Rvx ↑, Qcard ↓	HTAP, CPA
Position			Proclive 30–45°		
Mode V°			VC/PC (VNI/BPCO et OAP)		
FiO ₂ (%)		Qsp SaO ₂ > 92–95 % (idéalement tendant vers FiO ₂ 40 %)			
Pmotrice (cmH ₂ O)		≤ 15 cmH ₂ O			
Vt (mL/kg IBW)	6–8	6	6–8	6–8	6–8
Frespi (/min)	12–16	18–30	8–12	12–16	12–16
I:E ratio	1:2	1:1–1:2	1:5–1:4	1:2	1:2–1:3
PEP (cmH ₂ O)	5	5–15	0/5	5–8	0
Pplat (cm H ₂ O)	16–20	< 30	< 30/16–20	16–20	16–20
Manoeuvre de recrutement	±	±	–	±	–
Autres	ETT	ETT, HC, ECMO	HC, Epurateur CO ₂	ETT	ETT

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; EP : embolie pulmonaire ; OAP : œdème pulmonaire cardiogénique ; Cl : compliance pulmonaire ; Te : temps expiratoire ; Rvx : retour veineux ; Qcard : débit cardiaque ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; CPA : cœur pulmonaire aiguë ; VC/PC : volume contrôlé/pression contrôlée ; VNI : ventilation non invasive ; Vt : volume courant ; PEP : pression expiratoire positive ; ETT : échographie transthoracique ; HC : humidificateur chauffant ; ECMO : oxygénation extracorporelle.

sur les conditions de charges du cœur, même si le niveau optimal de PEP reste à évaluer. Lors de l'embolie pulmonaire, la ventilation ne s'envisagera généralement que dans les situations les plus critiques comme l'arrêt circulatoire, ou le Vt sera limité et la PEP souvent nulle tant que la situation hémodynamique n'est pas contrôlée (thrombolyse, thrombectomie). Lors de l'asthme, là aussi la situation est souvent sévère et le but est d'éviter le barotraumatisme. Enfin, dans la décompensation de BPCO, comme l'œdème cardiogénique relève dès que possible de stratégie de ventilation non invasive. Lorsque les patients le nécessitent, leur ventilation invasive tendra à permettre d'assurer l'hématose tout en évitant le barotraumatisme. L'usage de la PEP doit être prudent et nécessite d'évaluer la PEP intrinsèque, l'état hémodynamique du patient et de privilégier comme dans l'asthme la phase expiratoire pour permettre une vidange optimale du poumon en allongeant le rapport I:E. L'hypercapnie sera gérée par l'usage d'humidificateur chauffant pour réduire l'espace mort machine, une sédation adaptée et si nécessaire le recours à des systèmes extracorporels d'épuration du CO₂.

Une vision synthétique des différents paramètres de ventilation est résumé selon la situation clinique en *tableau I*.

Conclusion

La ventilation protectrice devient le standard de soin y compris en dehors du SDRA. Des données concordantes montrent la réalité du VILI et le bénéfice d'une baisse du Vt au bloc opératoire comme en réanimation. Une vision plus dynamique de l'adéquation entre Vt réglé et quantité de poumon ventilable représentée par la mesure la DP permettra d'affiner à la carte le niveau optimal de Vt et éventuellement de PEP chez des patients sans SDRA. Les résultats de plusieurs études randomisées en cours menées chez des patients de réanimation sans SDRA permettront de statuer sur le bénéfice réel de cette stratégie protectrice (PREVENT, EPALI, RELAX) [44-46].

Déclaration de liens d'intérêts : Marc Garnier déclare un conflit d'intérêt avec Draeger. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [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.
- [2] Tenney SM, Remmers JE. Comparative quantitative morphology of the mammalian lung: diffusing area. *Nature* 1963;197:54-6.
- [3] Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(4):880-4.
- [4] Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369(22):2126-36.
- [5] Acute respiratory distress syndrome network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8.
- [6] Marini JJ. Lower tidal volumes for everyone: principle or prescription? *Intensive Care Med* 2013;39(1):3-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2754-2> [Epub 2012 Nov 21].
- [7] Tusman G, Böhm SH, Warner DO, Sprung J. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25(1):1-10. <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e32834dd1eb>.
- [8] Mead J, Takishima T, Leith DJ. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *Appl Physiol* 1970;28(5):596-608.
- [9] Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringher P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* 2016;42(10):1567-75. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4505-2> [Epub 2016 Sep 12].
- [10] Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, Maiolo G, Collino F, Romitti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med* 2017;5(14):286. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2017.07.08>.
- [11] Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009;151(8):566-76.
- [12] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, 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.
- [13] Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, et al. Tidal volume lower than 6 mL/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 2009;111(4):826-35.
- [14] Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (\approx 3 mL/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus "conventional" protective ventilation (6 mL/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 2013;39(5):847-56.
- [15] Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(4):327-36.
- [16] Mercat A, Richard JM, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(6):646-55.
- [17] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(6):637-45.
- [18] Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303(9):865-73.
- [19] Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs. low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(14):1335-45.
- [20] Serpa Neto A, Amato MB, Schultz MJ. Dissipated energy is a key mediator of vili: rationale for using low driving pressures. In: Vincent J, editor. Annual update in intensive care and emergency medicine 2016. Cham:

- Springer international publishing; 2016. p. 311-21.
- [21] Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372(8):747-55.
- [22] Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, et al. A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation. *Crit Care Med* 2017;45(5):843-50.
- [23] Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, et al. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med* 2016;42(11):1672-84.
- [24] Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, et al. Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice. *Crit Care* 2009;13(1):R1.
- [25] Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(4):462-70.
- [26] Neto AS, Jaber S. What's new in mechanical ventilation in patients without ARDS: lessons from the ARDS literature. *Intensive Care Med* 2016;42(5):787-9.
- [27] Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, et al. 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):7855-63.
- [28] Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CS, 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.
- [29] Neto AS, Barbas CS, Simonis FD, et al. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PROVENT): an international, multicentre, prospective study. *Lancet Respir Med* 2016;4(11):882-93.
- [30] Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287(3):345-55.
- [31] Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(2):220-30. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201212-2169OC>.
- [32] Beitler JR, Ghafouri TB, Jinadasa SP, et al. Favorable neurocognitive outcome with low tidal volume ventilation after cardiac arrest. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(9):1198-206.
- [33] Fuller BM, Ferguson IT, Mohr NM, et al. A quasi-experimental, before-after trial examining the impact of an emergency department mechanical ventilator protocol on clinical outcomes and lung-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2017;45(4):645-52.
- [34] Fuller BM, Ferguson IT, Mohr NM, et al. Lung-protective ventilation initiated in the emergency department (LOV-ED): a quasi-experimental, before-after trial. *Ann Emerg Med* 2017;70(3):406-18 [e4].
- [35] Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Anesthesiology* 2015;123(1):66-78.
- [36] Ladha K, Vidal Melo MF, McLean DJ, Wanderer JP, Grabitz SD, Kurth T, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study. *BMJ* 2015;351. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3646>.
- [37] Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery; IMPROVE Study Group. *N Engl J Med* 2013;369(5):428-37. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1301082>.
- [38] LAS VEGAS investigators. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS – an observational study in 29 countries. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(8):492-507.
- [39] PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Hemmes SN, Gama de Abreu M, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384(9942):495-503.
- [40] Serpa Neto A, Filho RR, Cherpanath T, et al. Associations between positive end-expiratory pressure and outcome of patients without ARDS at onset of ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 2016;6(1):109 [PubMed Abstract | Publisher Full Text | Free Full Text].
- [41] Tejerina E, Pelosi P, Muriel A, et al. Association between ventilatory settings and development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients due to brain injury. *J Crit Care* 2017;38:341-5.
- [42] Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2016;4(4):272-80.
- [43] Bugego G, Retamal J, Bruhn A, et al. Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Crit Care* 2017;21:199.
- [44] Simonis FD, Binnekade JM, Braber A, et al. PREVENT-protective ventilation in patients without ARDS at start of ventilation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:226.
- [45] Artigas-Raventos A. Corporacion Parc Tauli: preventive strategies in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (EPALI). In *ClinicalTrials.gov* [Internet], 2000, National library of medicine, Bethesda, MD; 2014 [First Posted: February 25, NCT02070666].
- [46] Schultz MJ. Academisch Medisch Centrum – Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA): Restricted Versus Liberal Positive End-Expiratory Pressure in Patients Without ARDS (RELAX). *ClinicalTrials.gov* [Internet], 2000, National library of medicine, Bethesda, MD; 2017 [First Posted: May 30, NCT03167580].