



Análise

Lesão Pulmonar Autoinfligida pelo Paciente: Uma Revisão Prática

Guillaume Carteaux ^{1,2,3,*}, Mélodie Parfait ^{1,2,†}, Margot Combet ^{1,2,†}, Anne-Fleur Haudebourg ^{1,2,‡},
Samuel Tuffet ^{1,2,3} e Armand Mekontso Dessap ^{1,2,§}

- ¹ Assistência Pública-Hôpitaux de Paris, CHU Henri Mondor, Service de Médecine Intensive Réanimation, F-94010 Créteil, França; melodie.parfait@gmail.com (MP); margotcombet@gmail.com (MC); annefleur.maignant@aphp.fr (A.-FH); samuel.tuffet@aphp.fr (ST); armand.dessap@aphp.fr (AMD)
- ² Groupe de Recherche Clinique CARMAS, Faculté de Santé, Université Paris Est-Créteil, F-94010 Créteil, França INSERM U955, Institut Mondor de Recherche Biomédicale,
- ³ F-94010 Créteil, França * Correspondência: guillaume.carteaux@aphp.fr † MP e MC igualmente contribuiu para o trabalho.

Resumo: Pacientes com lesão pulmonar grave geralmente apresentam alto drive respiratório, resultando em intenso esforço inspiratório que pode até agravar o dano pulmonar por diversos mecanismos reunidos sob o nome de "lesão pulmonar autoinfligida pelo paciente" (P-SILI). Embora nenhum estudo clínico tenha demonstrado que uma estratégia ventilatória para limitar o risco de P-SILI possa melhorar o resultado, o conceito de P-SILI baseia-se em raciocínio fisiológico sólido, um acúmulo de observações clínicas e alguns dados experimentais consistentes. Nesta revisão, detalhamos os principais mecanismos fisiopatológicos pelos quais o esforço respiratório do paciente pode se tornar deletério: pressão transpulmonar excessiva resultando em hiperdistensão; distribuição não homogênea das variações da pressão transpulmonar pelo pulmão levando a abertura/fechamento cíclico de regiões não dependentes e fenômeno pendelluft; aumento da pressão transvascular favorecendo o agravamento do edema pulmonar. Também descrevemos interações paciente-ventilador potencialmente prejudiciais. Por fim, discutimos de forma prática como detectar no cenário clínico situações de risco para P-SILI e em que medida esse reconhecimento pode ajudar a personalizar a estratégia de tratamento.

Palavras-chave: lesão pulmonar autoinfligida pelo paciente; lesão pulmonar induzida por ventilador; insuficiência respiratória aguda; síndrome da insuficiência respiratória aguda; ventilação artificial



Citação: Carteaux, G.; Parfait, M.; Combet, M.; Haudebourg, A.F.; Tuffet, S.; Mekontso Dessap, A. Lesão Pulmonar Autoinfligida pelo Paciente: Uma Revisão Prática. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2738. <https://doi.org/10.3390/jcm10122738>

Editores Acadêmicos: Nicolas Terzi e Claude Guerin

Recebido: 11 de maio de 2021
Aceito: 19 de junho de 2021
Publicado: 21 de junho de 2021

Nota do editor: MDPI permanece neutro em relação a reivindicações jurisdicionais em mapas publicados e afiliação institucional ias.



Direitos autorais: © 2021 pelos autores. Licenciado MDPI, Basileia, Suíça. Este artigo é um artigo de acesso aberto distribuídos nos termos e condições do Creative Commons Licença de atribuição (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introdução

Após várias décadas de pesquisa experimental e clínica, os clínicos se familiarizaram com o conceito de lesão pulmonar induzida por ventilador (VILI) [1], ou seja, a possibilidade de que a lesão pulmonar seja induzida ou agravada pela ventilação artificial. A compreensão, ainda que parcial, dos principais mecanismos fisiopatológicos que levam à LPIV tem sido traduzida no cenário clínico pela implementação da ventilação protetora, que tem sido bem sucedida em diminuir a mortalidade na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) [2–4]. Nos últimos anos, surgiu o novo conceito de lesão pulmonar autoinfligida pelo paciente (P-SILI), ou seja, a possibilidade de a lesão pulmonar ser induzida ou agravada pelo próprio esforço inspiratório do paciente [5]. Este conceito parece interessante porque é baseado em raciocínio fisiológico sólido [6–11], um acúmulo de observações clínicas [12–14] e alguns dados experimentais consistentes [15,16]. No entanto, até o momento, nenhum estudo clínico validou sua relevância. Assim, a forma como ela deve ser levada em consideração nas escolhas terapêuticas permanece uma questão de debate [17,18]. De fato, a implicação terapêutica desse conceito é potencialmente importante, pois se o paciente estiver em perigo por seu próprio esforço inspiratório, a ventilação mecânica controlada pode se tornar um tratamento protetor.

O objetivo desta revisão é apresentar os principais mecanismos fisiopatológicos pelos quais o esforço respiratório do paciente pode se tornar deletério e discutir as possíveis implicações clínicas.

2. Esforço Inspiratório e Forças Mecânicas que Promovem Lesão Pulmonar

Um dos principais mecanismos da VILI é a tensão excessiva [1], que é definida como a razão entre o volume corrente e o volume pulmonar inicial, ou seja, o volume pulmonar expiratório final [19]. A tensão excessiva corresponde à distensão excessiva. A SDRA geralmente apresenta alto risco de esforço excessivo devido à redução dramática no volume pulmonar expiratório final [20]. A redução do volume corrente é, portanto, a intervenção emblemática para ventilação protetora, que demonstrou reduzir a mortalidade durante a SDRA [2]. A força que produz a tensão (ou seja, a deformação do pulmão) é o estresse. Fisiologicamente, o estresse corresponde à pressão transpulmonar (PL), que é a pressão transmural do pulmão, definida como a diferença entre a pressão alveolar e pleural [21,22]. O volume corrente pode, portanto, ser fornecido aumentando a pressão das vias aéreas - como durante a ventilação controlada com pressão positiva - ou diminuindo a pressão pleural - como durante a respiração espontânea ou ventilação com pressão negativa (pulmão de ferro).

Em um experimento seminal, Dreyfuss et al. ratos ventilados em três modalidades diferentes: com um ventilador artificial fornecendo alta pressão nas vias aéreas resultando em altos volumes correntes, com um pulmão de ferro gerando grande pressão intra-alveolar negativa (imitando ventilação espontânea) resultando em volumes correntes igualmente altos e, finalmente, com um ventilador artificial entregando alta pressão nas vias aéreas, mas baixo volume corrente devido à cinta toracoabdominal prévia dos animais [15]. Os autores relataram que o edema pulmonar se desenvolveu apenas em ratos ventilados com altos volumes correntes, independentemente de como a tensão foi gerada, usando uma pressão positiva ou negativa.

Em outro experimento publicado há 30 anos, Mascheroni et al. injetou repetidamente salicilato de sódio na cisterna magna de ovelhas saudáveis para gerar uma acidose central, causando hiperventilação sustentada importante [16]. A hipoxemia desenvolveu-se em 12 h, a complacência piorou em 24 h e, na necropsia, os pulmões apresentavam áreas atelectáticas macroscópicas e a relação pulmão/peso corporal estava aumentada. Tais lesões não foram observadas em um braço de controle no qual o salicilato de sódio foi injetado da mesma maneira, mas as ovelhas foram sedadas, paralisadas e ventiladas com volumes correntes normais.

Assim, um forte esforço inspiratório pode levar a um esforço excessivo, que apresenta o mesmo risco que o alto volume corrente fornecido por insuflação positiva de um ventilador artificial. Este é o mecanismo fisiopatológico mais direto do P-SILI.

3. Efeitos fisiológicos do esforço inspiratório a uma dada pressão transpulmonar global

O mesmo PL gerado pela ventilação mecânica

totalmente controlada, ventilação mecânica assistida ou respiração espontânea leva ao mesmo volume corrente [6]. No entanto, a participação do esforço inspiratório no LP tem seus próprios efeitos fisiológicos, principalmente no caso de forte esforço aplicado a um pulmão lesado.

3.1. Estresse e Inhomogeneidade de

Tensão Durante a ventilação assistida-controlada por volume, o volume corrente e, portanto, a variação geral da pressão transpulmonar permanece constante, haja ou não um esforço inspiratório. Em um modelo de SDRA em coelhos sob ventilação assistida-controlada por volume, Yoshida et al. relataram que o alto esforço inspiratório foi acompanhado por uma distribuição não homogênea das variações da pressão transpulmonar ao longo do pulmão [7]. De fato, durante o esforço inspiratório, as alterações regionais da pressão transpulmonar foram muito maiores nas regiões dependentes (posteriores) do que nas não dependentes (anteriores). Essas grandes forças regionais aplicadas nas regiões posteriores foram acompanhadas por um fenômeno de pendelluft, que corresponde a um deslocamento intrapulmonar do gás de regiões pulmonares não dependentes para dependentes no início do esforço inspiratório, mesmo antes do início da insuflação do ventilador (Figura 1). A consequência foi aumentar significativamente a inflação cíclica das regiões dependentes que foram colapsadas durante a expiração, reproduzindo assim outro importante mecanismo de VILI, o chamado atelectrauma [23]. Pendelluft também expôs regiões dependentes ao volutrauma regional, independentemente do tamanho do volume corrente insuflado. A regionalização do

as variações da pressão transpulmonar e seus efeitos na ventilação regional (pendelluft, abertura/ fechamento cíclico) desapareceram após a paralisia muscular [7,11]. Medidas de tomografia por impedância elétrica de tórax em pacientes com SDRA sob ventilação assistida-controlada encontraram os mesmos efeitos da ventilação espontânea na ventilação regional [7,11].

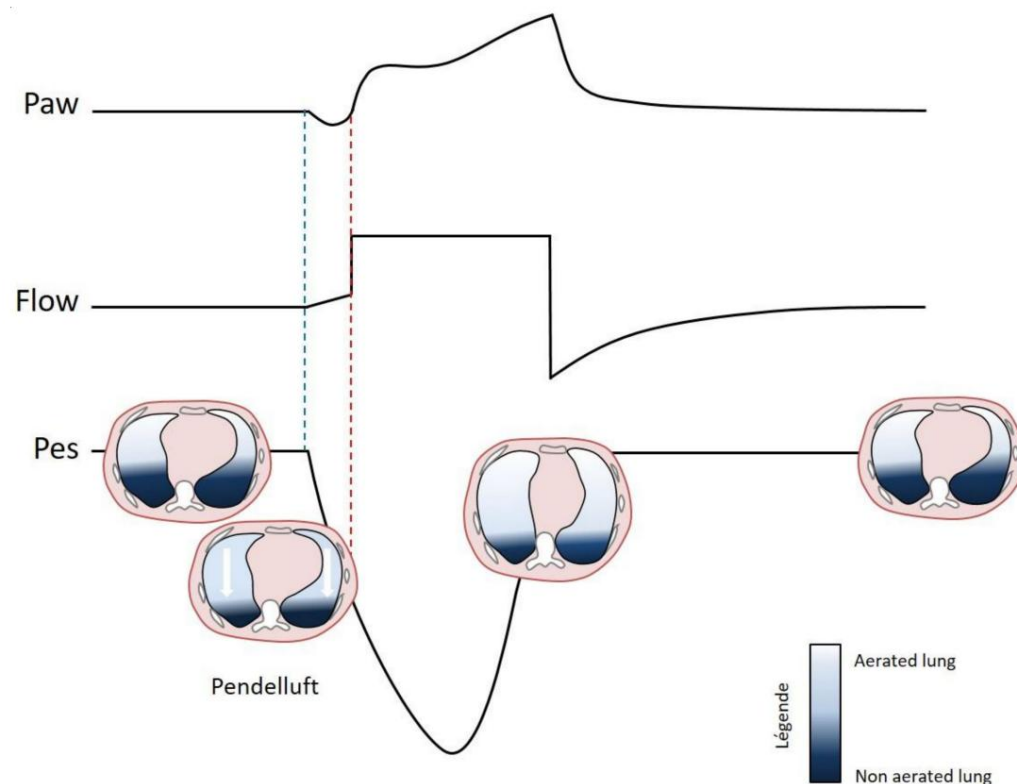


Figura 1. Ilustração esquemática do fenômeno pendelluft. Pendelluft corresponde a um deslocamento intrapulmonar do gás das regiões anteriores não dependentes para as regiões posteriores dependentes no início do esforço inspiratório (logo após o início da deflexão na curva de pressão esofágica (Pes), linha tracejada azul), antes mesmo do início da insuflação do ventilador (linha tracejada vermelha). Assim, sem alteração do volume total, há perda abrupta de aeração nas regiões anteriores e concomitante aumento da aeração nas posteriores.

Definição de abreviaturas: Paw: pressão das vias aéreas; Fluxo: fluxo das vias aéreas; Pes: pressão esofágica.

3.2. Pressão Alveolar

Durante a ventilação controlada, a pressão alveolar é constantemente maior ou igual à pressão expiratória final positiva (PEEP). Durante a ventilação assistida, um esforço inspiratório significativo pode ser acompanhado por uma queda da pressão alveolar abaixo da PEEP, principalmente para baixos níveis de assistência [6]. Essa queda na pressão alveolar pode ser muito amplificada quando a resistência das vias aéreas aumenta (Figura 2) [6,24]. Uma diminuição tão dramática – potencialmente muito abaixo de zero – da pressão alveolar em caso de alto esforço inspiratório e aumento da resistência provavelmente aumentará a pressão hidrostática transvascular e, portanto, favorecerá o agravamento do edema pulmonar [9,24–27], especialmente no caso de alteração prévia da membrana alvéolo-capilar.

Em suma, para uma mesma variação da pressão transpulmonar, a participação do esforço inspiratório pode ser acompanhada de mecanismos potencialmente deletérios. No entanto, é importante ter em mente que a maioria desses mecanismos foi descrita quando um forte esforço inspiratório é imposto a um pulmão previamente lesado. A título de ilustração, em modelo experimental de SDRA, Yoshida et al. relataram piora do dano pulmonar com alto esforço inspiratório e lesão pulmonar prévia grave [28]. Em contraste, em animais com lesão pulmonar leve, o esforço inspiratório foi acompanhado por uma melhora na lesão

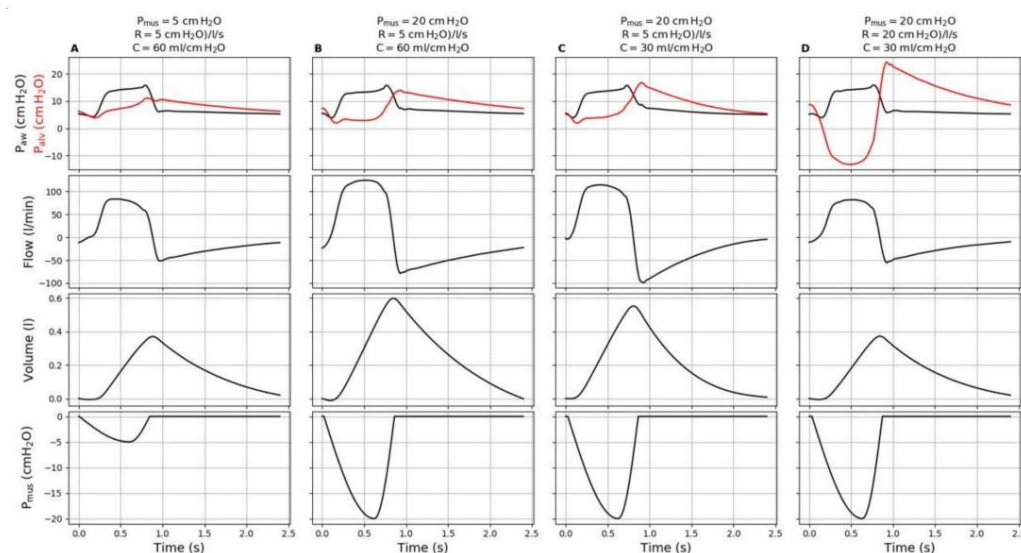


Figura 2. Efeitos combinados do esforço inspiratório e da mecânica respiratória sobre o volume corrente e a pressão alveolar durante a ventilação com pressão de suporte. Um ventilador configurado em ventilação com pressão de suporte com nível de PEEP de 5 cm H₂O e nível de pressão de suporte de 10 cm H₂O foi conectado a um simulador de pulmão ativo que simulava várias complacências do sistema respiratório (C), resistência (R) e pressão muscular (P_{mus}). Observe que P_{mus} de 5 e 20 cm H₂O correspondem a oscilações de pressão esofágica (yPes) em torno de 3 e 18 cm H₂O. Ao simular mecânica respiratória normal e baixo esforço inspiratório (A), o volume corrente estava dentro da faixa clínica usual e a pressão alveolar (P_{alv}, linha vermelha) manteve-se acima da PEEP. Aumentos acentuados no esforço inspiratório (B) resultaram em importante aumento do volume corrente e diminuição da pressão alveolar abaixo da PEEP. Assim, a diminuição da complacência do sistema respiratório com o mesmo forte esforço inspiratório simulado (C) produziu uma diminuição do volume corrente sem alterar tanto a pressão alveolar. Finalmente, o aumento da resistência (D) levou a uma diminuição importante do volume corrente e uma queda dramática na pressão alveolar muito abaixo de 0 cm H₂O. Destas quatro condições, a que representou o menor risco de P-SILI (A: mecânica respiratória normal, baixo esforço inspiratório, pressão alveolar acima da PEEP) e a que representou o maior risco de P-SILI (D: mecânica respiratória prejudicada, esforço inspiratório intenso, queda na pressão alveolar muito abaixo de zero) levaram a volumes correntes semelhantes e formas de onda de fluxo e pressão das vias aéreas comparáveis. Assim, a detecção de uma situação de alto risco de P-SILI pode ser particularmente difícil durante a ventilação com pressão de suporte e pode ser facilitada pela monitorização da pressão esofágica e avaliação clínica cuidadosa. Definição de abreviaturas: Paw: pressão das vias aéreas; Fluxo: fluxo das vias aéreas.

4. O Círculo Vicioso do P-SILI

Pacientes com pulmões lesados geralmente apresentam alto drive respiratório por causa das trocas gasosas e comprometimento da mecânica respiratória [29,30]. Assim, desde que a transmissão neuromuscular seja preservada, o alto drive respiratório resulta em fortes esforços inspiratórios, que podem ser acompanhados pelos efeitos fisiológicos descritos acima (risco de hiperdistensão, pendelluft, atelectrauma e aumento da pressão vascular transmural) e são, portanto, susceptíveis de agravar as lesões pré-existentes. Essa piora adicional das trocas gasosas e da mecânica respiratória levará a um impulso respiratório ainda maior, que por sua vez exporá os pulmões aos riscos de esforços inspiratórios ainda maiores. Assim, o conceito de P-SILI inclui uma dimensão dinâmica que atua como um círculo vicioso [5] que deve ser quebrado. A ventilação mecânica controlada invasiva poderia então emergir como tratamento protetor e preventivo do P-SILI.

5. Interação paciente-ventilador

Do ponto de vista pragmático, a fisiopatologia do P-SILI também deve abordar situações em que o esforço inspiratório não é necessariamente perigoso em si, mas se torna quando associado à ventilação mecânica.

Durante a ventilação com pressão de suporte, a adição síncrona do nível de pressão de suporte a uma já importante oscilação negativa da pressão pleural em pacientes com alto drive respiratório pode aumentar ainda mais a pressão transpulmonar e seu subsequente risco de hiperdistensão [31]. Em caso de assistência excessiva, a ocorrência de disparo ineficaz não demonstrou aumentar o risco de P-SILI, mas pode expor o diafragma a contrações excêntricas potencialmente prejudiciais. Por outro lado, a sub-assistência acarreta o risco de aumento perigoso do esforço inspiratório que pode aumentar a pressão transvascular e promover pendelluft e hiperdistensão regional [32].

Durante a ventilação assistida-controlada por volume, o tempo inspiratório neural do paciente geralmente é maior que o tempo de insuflação do ventilador. Assim, quando a duração do esforço inspiratório se prolonga além do final da insuflação, pode desencadear imediatamente uma segunda insuflação, levando a um duplo disparo (também chamado de breath stacking) [33,34]. Durante tal assincronia, o paciente recebe o dobro do volume corrente.

Durante a ventilação controlada, foi descrito o fenômeno de disparo reverso, que corresponde a um esforço inspiratório que ocorre após uma respiração iniciada pelo ventilador, como se a contração do diafragma fosse desencadeada pela insuflação do ventilador [35].

O disparo reverso pode estar associado ao aumento da pressão transpulmonar durante a ventilação com controle de pressão [36] e pode frequentemente resultar em empilhamento de respiração, o que pode causar grandes volumes correntes [35,36]. Além disso, algumas observações clínicas e dados experimentais sugerem que o esforço inspiratório durante o disparo reverso também pode levar à inflação potencialmente deletéria de regiões dependentes, como descrito anteriormente, mesmo na ausência de empilhamento de respiração [8].

6. Utilidade do Conceito de P-SILI na Prática Clínica

Transposto para o cenário clínico, o conceito de P-SILI pode ajudar a orientar a avaliação do paciente para discriminar situações potencialmente perigosas para o pulmão, como a combinação de esforço inspiratório excessivo e lesão pulmonar grave. No entanto, essa avaliação também deve equilibrar o risco de atrofia e fraqueza do diafragma devido à descarga muscular excessiva [37-40]. Como tanto o esforço respiratório excessivo quanto o insuficiente podem resultar em modificações anatômicas e funcionais deletérias do diafragma [41], a ventilação protetora do pulmão e do diafragma muitas vezes pode ser conciliada pela promoção de um esforço inspiratório "normal", consistente com a respiração de repouso [42,43]. Além disso, é importante ter em mente os outros efeitos benéficos da preservação do esforço inspiratório (ou seja, proteção contra o fechamento das vias aéreas expiratórias e atelectasias [44], redução da necessidade de sedação e mobilização mais fácil), e que o processo de desmame requer ventilação [45]. No entanto, se houver conflito entre a proteção do diafragma e a proteção pulmonar, é amplamente reconhecido que a proteção pulmonar deve ser priorizada.

Para obter ventilação protetora de pulmão e diafragma, é necessário avaliar o esforço inspiratório e caracterizar as interações paciente-ventilador. Sempre que for detectado esforço inspiratório inadequado, o raciocínio fisiológico e clínico à beira do leito deve ser conduzido levando em consideração a gravidade da lesão pulmonar subjacente e buscando sistematicamente as situações em que o drive respiratório excessivo independe da carga respiratória, por exemplo, acidose metabólica e descontrolado dor [29,30].

6.1. Medição do Esforço Respiratório Uma

avaliação confiável do esforço respiratório pode ser obtida registrando-se o sinal da pressão esofágica (Pes) como uma estimativa da pressão pleural usando um cateter esofágico [21,22]. A Pes permite a quantificação direta dos índices de esforço respiratório, como a pressão muscular (P_{mus}, que corresponde à pressão gerada pelos músculos inspiratórios e é calculada como a diferença entre a pressão estática de retração da parede torácica

e o balanço em Pes), produto pressão esofágica-tempo (PTPes, que representa a integral da curva de Pmus ao longo do tempo), trabalho respiratório (WOB, calculado como a integral do produto de Pmus e o volume gerado), mas também para calcular o PL [21,22]. Um nível normal ou aceitável de esforço respiratório sob ventilação mecânica é geralmente considerado como um Pmus entre 5 e 10 cm H₂O [22,46], um PTPes entre 50 e 150 cm H₂O·s·min⁻¹ [22,46,47], um WOB entre 2,4 e 7,5 J·min⁻¹ ou 0,2 e 0,9 J·L [21]. No cenário clínico, no entanto, esses índices são geralmente difíceis ou impossíveis de monitorar e, em vez disso, são calculados offline para fins de pesquisa. A oscilação inspiratória da pressão esofágica (yPes) é muito mais fácil de ser medida à beira do leito, podendo ser monitorada diretamente na tela de alguns ventiladores. Com as complacências da parede torácica e os volumes correntes normalmente observados, o valor absoluto de yPes é aproximadamente 2 ± 1 cm H₂O inferior ao valor absoluto de Pmus. Assim, o registro da Pes permite detectar esforços inspiratórios inadequados. Um valor absoluto de yPes inferior a 2 a 3 cm H₂O é geralmente considerado um sinal de assistência excessiva. Por outro lado, um valor absoluto de yPes superior a 8 a 12 cm H₂O é considerado um marcador de sub-assistência [42]. A monitorização da pressão esofágica também oferece a possibilidade de monitorar a pressão transpulmonar dinâmica e a pressão de condução transpulmonar realizando a retenção inspiratória e expiratória durante a ventilação assistida [42]. No entanto, o uso de Pes no cenário clínico permanece limitado, pois muitas vezes é visto como uma ferramenta de pesquisa dedicada a centros especializados.

A atividade elétrica do diafragma (EAdi) pode ser obtida por meio de uma sonda esogástrica específica e um ventilador dedicado. EAdi é um substituto do impulso respiratório e está fortemente correlacionado com os índices de esforço respiratório descritos acima [47-50]. Devido a uma ampla variabilidade interindividual na proporcionalidade entre a AEdi e os índices de esforço respiratório, não podem ser definidos valores limites específicos para sobre ou sub-assistência. No entanto, o coeficiente de proporcionalidade entre EAdi e Pmus pode ser calculado a partir da queda de pressão das vias aéreas durante oclusões expiratórias finais, tornando viável estimar o valor de Pmus a partir do valor de EAdi [51,52]. O monitoramento da EAdi também é útil para detectar assincronias do ventilador do paciente. No entanto, raramente é acessível na prática clínica. As ferramentas descritas abaixo estão muito mais amplamente disponíveis à beira do leito.

A pressão de oclusão das vias aéreas (P_{0,1}), que corresponde à variação negativa da pressão das vias aéreas gerada por uma oclusão das vias aéreas durante os primeiros 100 milissegundos do esforço inspiratório, é utilizada como índice de drive respiratório [29,30,53]. Seu valor em indivíduos saudáveis varia entre 0,5 e 1,5 cm H₂O. Durante a ventilação mecânica assistida, P_{0,1} > 3,5 cm H₂O permite detectar esforço inspiratório excessivo com sensibilidade de 80% a 92% e especificidade de 77% a 89% [52,53]. Curiosamente, a medida de P_{0,1} já está disponível na última geração de ventiladores mecânicos, embora com graus variados de precisão [53,54], e pode, portanto, ser usada para avaliar o drive respiratório e detectar esforço inspiratório excessivo à beira do leito.

A oscilação negativa na pressão das vias aéreas gerada pelo esforço muscular respiratório durante uma oclusão expiratória de respiração única (P_{occl}) pode ser usada para detectar esforço inspiratório excessivo ou pressão transpulmonar dinâmica excessiva [55,56], com um valor limite de -15 a -20 cm H₂O [42].

O ultrassom de diafragma pode ser usado para avaliar as interações paciente-ventilador e quantificar a fração de espessamento (TFdi), que se correlaciona com o esforço inspiratório [57]. Um TFdi abaixo de 15% pode ser considerado como um sinal de assistência excessiva e um TFdi acima de 30% a 40% como um sinal de assistência insuficiente [42].

Por fim, um modo ventilatório parcial específico, a ventilação assistida proporcional com fatores de ganho ajustáveis em carga (PAV+), exibe monitoramento contínuo da mecânica respiratória [58,59] e oferece a possibilidade de calcular Pmus sem a necessidade de Pes [46,60].

6.2. Situações Clínicas de Risco de P-SILI

Quando o monitoramento da Pes e a medição dos índices de esforço respiratório não são realizados rotineiramente, a análise cuidadosa diária dos dados clínicos e das formas de onda do ventilador deve ser

realizado para detectar situações de risco de P-SILI. Vamos agora discutir uma lista não exaustiva de tais situações, bem como as intervenções que podem limitar o risco.

6.2.1. Detectando um risco de P-SILI na ventilação assistida-controlada de volume

Durante a ventilação assistida-controlada, a detecção de um forte esforço inspiratório pode ser feita pela simples inspeção da forma de onda da pressão das vias aéreas. A ventilação assistida-controlada por volume é caracterizada por uma taxa de fluxo de insuflação constante e fornecimento de volume corrente. Assim, por definição, a variação do PL a cada insuflação permanece constante. Portanto, quando o paciente respira espontaneamente e gera oscilações negativas da pressão pleural, há uma diminuição concomitante da forma de onda da pressão das vias aéreas, que geralmente assume uma aparência côncava para cima. A diferença na pressão das vias aéreas entre as condições passiva e ativa corresponde à P_{mus} do paciente. Portanto, a diferença nas áreas sob as duas formas de onda de pressão das vias aéreas é igual aos PTPes [61]. Assim, quanto maior o esforço inspiratório, mais a pressão das vias aéreas diminui durante a insuflação, o que permite detectar visualmente um esforço inspiratório intenso (Figura 3).

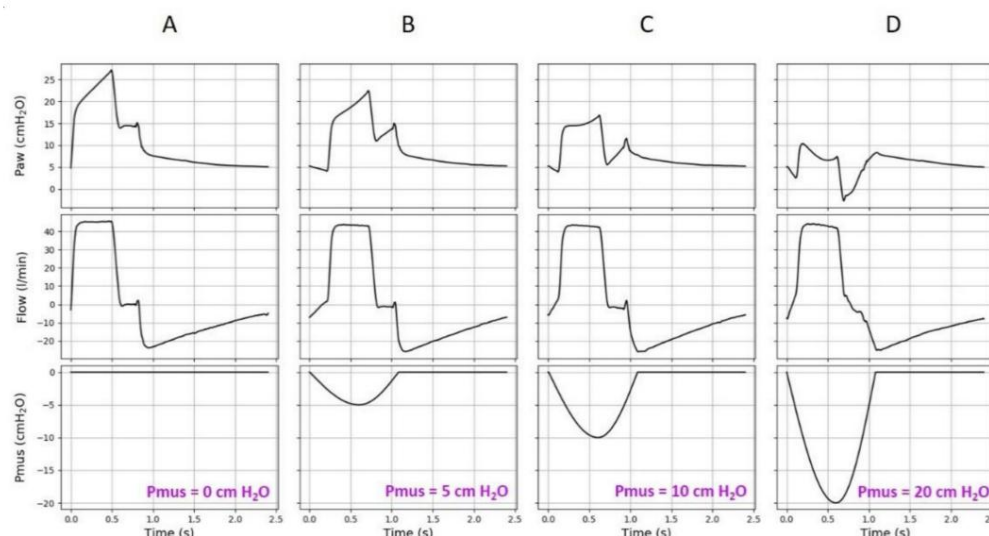


Figura 3. Efeito do esforço inspiratório na forma de onda da pressão das vias aéreas durante a ventilação assistida-controlada por volume. Um ventilador ajustado em ventilação assistida-controlada a volume foi conectado a um simulador pulmonar ativo. Condições passivas foram simuladas (A), seguidas de aumento do esforço inspiratório com pressão muscular simulada de 5 (B), 10 (C) e 20 (D) cm H₂O. À medida que o esforço inspiratório aumentou, a pressão das vias aéreas diminuiu e a forma de onda tornou-se “mais profunda”. Esse fenômeno permite detectar esforços inspiratórios intensos por meio da análise das formas de onda do ventilador à beira do leito. Observe que um P_{mus} de 5, 10 e 20 cm H₂O corresponde a uma oscilação da pressão esofágica ($\dot{y}Pes$) em torno de 3, 8 e 18 cm H₂O. Definição de abreviaturas: Paw: pressão das vias aéreas; Fluxo: fluxo das vias aéreas; Pmus: pressão muscular dos músculos inspiratórios.

A assincronia paciente-ventilador também pode ser avaliada. De fato, a inspeção visual das formas de onda de fluxo e pressão das vias aéreas permite a detecção de empilhamento de respiração [34,62], independentemente de ser a consequência de disparo duplo [34] ou disparo reverso [35,36]. A intervenção mais eficaz para suprimir a ocorrência de duplo disparo é mudar o modo ventilatório para ventilação com pressão de suporte [33]. Ao fazer isso, o volume corrente geralmente aumenta acima de 6 mL/kg do peso corporal previsto, mas permanece muito menor do que o volume fornecido durante um duplo disparo [33]. Se o clínico considerar que o volume corrente deve sempre ser rigorosamente controlado, a outra opção terapêutica é aumentar a sedação e/ou paralisar o paciente. Analgésicos e sedativos devem então ser usados de acordo com seus respectivos efeitos no padrão respiratório e no impulso [43]: os opiáceos diminuem a frequência respiratória e controlam o impulso respiratório elevado quando decorrente da dor, o propofol e os benzodiazepínicos diminuem o esforço respiratório, mas estes também carregam

risco de delírio [63-65], a dexmedetomidina fornece sedação, ansiólise e analgesia sem diminuir o impulso respiratório [66]. O ajuste cuidadoso da PEEP durante a ventilação assistida também pode ser útil para obter ventilação protetora. De fato, aumentar a PEEP em pacientes com capacidade de recrutamento pulmonar diminui a quantidade de pulmão atelectático, reduzindo assim o gradiente inspiratório vertical das oscilações de pressão transpulmonar entre as áreas não dependentes e dependentes [67]. Para um determinado esforço inspiratório, isso limita o estresse pulmonar regional e o risco resultante de pendelluft, overstretch local e abertura/ fechamento cíclico no pulmão não dependente. Um nível mais alto de PEEP também pode diminuir o esforço respiratório sem afetar o drive respiratório [67]. Este desacoplamento neuromuscular pode ser devido à redução da curvatura do diafragma e alterações na sua relação força-comprimento resultantes do aumento do volume pulmonar expiratório final em PEEP mais alta [68]. O aumento do volume pulmonar expiratório final também pode aliviar a fome de ar durante a ventilação com baixo volume corrente, melhorando assim as interações paciente-ventilador. Por fim, o aumento do nível de PEEP pode atenuar a quebra expiratória excessiva, que corresponde a uma ativação contrátil do diafragma que continua na fase expiratória e pode resultar em carga excêntrica potencialmente deletéria [44]. No entanto, os potenciais efeitos protetores da PEEP mais alta durante a ventilação assistida devem sempre ser equilibrados com o risco de hiperdistensão. Pesquisas futuras devem avaliar estratégias medicamentosas e não medicamentosas para controlar o impulso respiratório e o esforço durante a ventilação.

6.2.2. Detecção de Risco de P-SILI na Ventilação com Suporte de

Pressão Durante a ventilação com suporte de pressão, a detecção de volume corrente alto pode facilmente alertar em um paciente com lesão pulmonar grave. No entanto, em caso de baixa complacência do sistema respiratório e alta resistência, detectar um forte esforço inspiratório sem monitoramento da Pes pode ser particularmente difícil, pois pode não resultar em alto volume corrente apesar das grandes variações de PL (Figura 2). No entanto, pode trazer alguns riscos específicos, especialmente em caso de aumento importante da resistência, conforme descrito anteriormente. Esse aumento da resistência respiratória pode ocorrer frequentemente no caso de secreções obstruindo o tubo endotraqueal. Na maioria das vezes, a avaliação do esforço respiratório durante a ventilação com pressão de suporte limita-se a uma avaliação clínica em busca de sinais de desconforto respiratório. Em caso de suspeita de esforço inspiratório elevado, o aumento do nível de suporte pressórico pode descarregar adequadamente os músculos respiratórios [50]. Conforme descrito acima, personalizar o nível de PEEP também pode ser útil para obter ventilação protetora do pulmão (e diafragma) durante o suporte ventilatório parcial. Futuras pesquisas devem se concentrar em melhor avaliar a mecânica respiratória e o esforço durante a ventilação com pressão de suporte.

6.2.3. Detectando um risco de P-SILI durante estratégias não

invasivas Tonelli et al. relataram recentemente uma série de 30 pacientes sob ventilação não invasiva (VNI) para insuficiência respiratória hipoxêmica aguda de novo em que um cateter esofágico foi inserido [69]. Todos os pacientes apresentaram esforço inspiratório excessivo no início da VNI. Após duas horas de VNI, os pacientes que obtiveram sucesso na VNI diminuíram drasticamente o esforço respiratório em comparação com os pacientes que falharam na VNI. Embora essa observação possa estar relacionada a diferentes ajustes de configurações do ventilador [70], o esforço inspiratório persistentemente alto pode ser um preditor precoce do resultado da VNI e teoricamente pode expor os pacientes ao risco de P-SILI. Durante a VNI para insuficiência respiratória hipoxêmica de novo, relatamos adicionalmente que: (1) um volume corrente protetor (ou seja, entre 6 e 8 mL/kg de peso corporal previsto) era impossível de alcançar em cerca de 80% dos pacientes, apesar do nível de suporte pressórico ajustamento; e (2) um volume corrente maior que 9,5 mL/kg do peso corporal previsto foi independentemente associado à falha da VNI [12]. Essas observações foram replicadas pela análise post hoc de pacientes randomizados no braço de VNI do estudo FLORALI [13]. Nesta população, um volume corrente maior que 9 mL/kg do peso corporal previsto foi identificado como um forte preditor de intubação. Se o resultado clínico desses pacientes foi parcialmente impulsionado pelo P-SILI é uma questão de debate. Na mesma população, o estudo FLORALI mostrou uma diminuição na mortalidade

da oxigenoterapia com cânula nasal de alto fluxo (CNAF) em comparação com a VNI [71]. Durante a CNAF, a lavagem contínua do espaço morto anatômico [72] produz uma melhor eficiência ventilatória, diminuindo a necessidade de ventilação em PaCO₂ e pH constantes [73]. Conceitualmente, a CNAF poderia limitar os riscos do P-SILI em comparação com a VNI. Nesse sentido, a principal desvantagem é a impossibilidade de monitoramento do volume corrente. O índice ROX, definido como a razão de SpO₂/FiO₂ em relação à frequência respiratória, ou seja, a razão entre a gravidade da hipoxemia e um substituto do impulso respiratório, pode ajudar no reconhecimento imediato de pacientes em risco de falha da CNAF. Um índice ROX <2,85, <3,47 e <3,85 em duas, seis e 12 h do início da CNAF, respectivamente, são preditores de falha da CNAF [74]. A VNI fornecida por meio de um capacete pode oferecer proteção adicional contra P-SILI. De fato, em uma comparação fisiológica entre CNAF e capacete de VNI em 15 pacientes com hipoxemia moderada a grave, Grieco et al. relataram que o capacete de VNI reduziu o esforço inspiratório com oscilações de pressão transpulmonar, PaCO₂ e conforto semelhantes. Em um ensaio clínico prospectivo multicêntrico subsequente comparando CNAF e capacete de VNI, Grieco et al. randomizaram 110 pacientes com COVID-19 com hipoxemia moderada a grave e relataram menor taxa de intubação endotraqueal e maior número de dias livres de ventilação mecânica invasiva em 28 dias com capacete de VNI. Durante os suportes ventilatórios não invasivos, os mecanismos potenciais de P-SILI são, portanto, consistentemente associados ao resultado. No entanto, mais estudos ainda são necessários para determinar a melhor estratégia não invasiva durante a insuficiência respiratória hipoxêmica de novo.

Durante a pandemia de COVID-19, o P-SILI tem sido muito debatido, especialmente ao equilibrar o risco de intubação precoce versus tardia [17,18]. A avaliação desse risco geralmente tem sido influenciada pela necessidade de usar estratégias não invasivas em ambientes excepcionais de influxo maciço de pacientes e escassez concomitante de leitos de UTI e ventiladores mecânicos [75-79]. De qualquer forma, não há fortes evidências de estudos observacionais de que o momento da intubação tenha alterado o resultado [80-82], deixando aberta a área de pesquisa.

7. Conclusões

Há um acúmulo de dados experimentais e clínicos tendendo a apoiar a relevância do P-SILI. No entanto, é importante notar que, até o momento, nenhum estudo clínico demonstrou que uma estratégia ventilatória para limitar o risco de P-SILI pode melhorar a evolução dos pacientes. Supõe-se que o P-SILI ocorra especialmente quando grandes esforços inspiratórios são impostos a pulmões gravemente feridos. A transposição desse conceito para a prática clínica requer a avaliação do esforço inspiratório do paciente e a detecção de interações paciente-ventilador potencialmente perigosas, o que pode ser bastante facilitado pela monitoração da Pes. Se Pes não estiver disponível, uma avaliação clínica cuidadosa e análise do volume corrente, fluxo e formas de onda de pressão das vias aéreas do ventilador podem ajudar a detectar situações de risco de P-SILI. Pesquisas futuras devem se concentrar particularmente no monitoramento do P-SILI e na melhor definição da estratégia preventiva durante os suportes ventilatórios não invasivos e invasivos. Até então, um raciocínio clínico levando em consideração a quantidade de drive e esforço respiratório, a gravidade do dano pulmonar subjacente, o perfil evolutivo do paciente e a busca sistemática de causas de aumento do drive respiratório independente da carga respiratória, como acidose metabólica ou dor descontrolada, deve ajudar a personalizar o tratamento. Em algumas situações, a ventilação mecânica controlada pode se tornar um tratamento protetor.

Contribuições dos Autores: Conceitualização, GC; metodologia, GC, MP, MC, A.-FH, ST, AMD; estratégia de busca, GC, MP, MC; redação—preparação do rascunho original, GC; redação—revisão e edição, GC, MP, MC, A.-FH, ST, AMD. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Financiamento: Esta pesquisa não recebeu financiamento externo.

Declaração do Conselho de Revisão Institucional: Não aplicável.

Termo de Consentimento Informado: Não aplicável.

Declaração de disponibilidade de dados: Nenhum dado novo foi criado ou analisado neste estudo. O compartilhamento de dados não é aplicável a este artigo.

Conflitos de Interesse: GC relata taxas pessoais da Air Liquide Medical System, Medtronic e Löwenstein, fora do trabalho enviado. A AMD relata subsídios da Fischer Paykel, Baxter, Philips, Ferring e GSK, taxas pessoais da Air Liquide, Baxter, Amomed, Getingue e Addmedica, fora do trabalho enviado. MP, MC, A.-FH e ST declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Slutsky, AS; Ranieri, VM Lesão Pulmonar Induzida por Ventilador. *Nova Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 2126-2136. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Rede de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. Ventilação com volumes correntes mais baixos em comparação com os volumes correntes tradicionais Volumes para Lesão Pulmonar Aguda e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. *Nova Engl. J. Med.* **2000**, *342*, 1301-1308.
- Ventilador, E.; Del Sorbo, L.; Goligher, EC; Hodgson, CL; Munshi, L.; Walkey, AJ; Adhikari, NKJ; Amato, MBP; Branson, R.; Brower, RG; et al. Uma Diretriz de Prática Clínica da Sociedade Torácica Americana Oficial / Sociedade Européia de Medicina Intensiva / Sociedade de Medicina Intensiva : Ventilação Mecânica em Pacientes Adultos com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2017**, *195*, 1253-1263. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Briel, M.; Meade, M.; Mercat, A.; Brower, RG; Talmor, D.; Walter, SD; Slutsky, AS; Pullenayegum, E.; Zhou, Q.; Cozinhos, D. Pressão Expiratória Final Positiva Superior vs Inferior em Pacientes com Lesão Pulmonar Aguda e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: Revisão Sistemática e Meta-análise. *JAMA* **2010**, *303*, 865-873. [\[CrossRef\]](#)
- Brochard, L.; Slutsky, A.; Pesenti, A. Ventilação Mecânica para Minimizar a Progressão da Lesão Pulmonar na Insuficiência Respiratória Aguda. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2017**, *195*, 438-442. [\[CrossRef\]](#)
- Bellani, G.; Grasselli, G.; Teggia-Droghi, M.; Maurício, T.; Coppadoro, A.; Brochard, L.; Pesenti, A. A respiração espontânea e mecânica têm efeitos semelhantes na pressão transpulmonar média e alveolar? Um Estudo Clínico Crossover. *Crítico. Cuidados* **2016**, *20*. [\[CrossRef\]](#)
- Yoshida, T.; Nakahashi, S.; Nakamura, MAM; Koyama, Y.; Roldan, R.; Torsani, V.; De Santis, RR; Gomes, S.; Uchiyama, A.; Amato, MBP; et al. A ventilação controlada por volume não previne a insuflação prejudicial durante o esforço espontâneo. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2017**, *196*, 590-601. [\[CrossRef\]](#)
- Yoshida, T.; Nakamura, MAM; Moraes, CCA; Amato, MBP; Kavanagh, BP Reverse Triggering causa uma inflação prejudicial Padrão durante a ventilação mecânica. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2018**. [\[CrossRef\]](#)
- Magder, S.; Verscheure, S. Leitura adequada de traçados de pressão vascular da artéria pulmonar. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2014**, *190*, 1196-1198. [\[CrossRef\]](#)
- Brochard, L. Existe Lesão Pulmonar Induzida por Ventilação em Pacientes com Respiração Espontânea com Insuficiência Respiratória Aguda: Sim. *Terapia Intensiva Med.* **2017**, *43*, 250-252. [\[CrossRef\]](#)
- Yoshida, T.; Torsani, V.; Gomes, S.; De Santis, RR; Beraldo, MA; Costa, ELV; Tucci, MR; Zin, WA; Kavanagh, BP; Amato, MBP Esforço Espontâneo Causa Pendelluft Oculito Durante Ventilação Mecânica. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2013**, *188*, 1420-1427. [\[CrossRef\]](#)
- Cartaux, G.; Millán-Guilarte, T.; De Prost, N.; Razazi, K.; Abid, S.; Thille, AW; Schortgen, F.; Brochard, L.; Brun-Buisson, C.; Mekontso Dessap, A. Falha de ventilação não invasiva para De Novo Insuficiência Respiratória Hipoxêmica Aguda: Papel do Volume Corrente. *Crítico. Cuidado Med.* **2016**, *44*, 282-290. [\[CrossRef\]](#)
- Frat, J.-P.; Ragot, S.; Coudroy, R.; Constantin, J.-M.; Girault, C.; Prat, G.; Boulain, T.; Demoule, A.; Ricard, J.-D.; Razaz, K. Preditores de Intubação em Pacientes com Insuficiência Respiratória Hipoxêmica Aguda Tratados com Estratégia de Oxigenação Não Invasiva. *Crítico. Cuidado Med.* **2018**, *46*, 208-215. [\[CrossRef\]](#)
- Papazian, L.; Perrin, G.; Seghboyan, J.-M.; Guérin, C. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *Nova Engl. J. Med.* **2010**, *363*, 1107-1116. [\[CrossRef\]](#)
- Dreyfuss, D.; Soler, P.; Basset, G.; Saumon, G. Edema Pulmonar de Alta Pressão de Inflação: Efeitos Respostivos de Pressão Alta nas Vias Aéreas, Volume Corrente Elevado e Pressão Expiratória Final Positiva. *Sou. Rev. Respir. Des.* **1988**, *137*, 1159-1164. [\[CrossRef\]](#)
- Mascheroni, D.; Kolobow, T.; Fumagalli, R.; Moretti, deputado; Chen, V.; Buckhold, D. Insuficiência Respiratória Aguda Após Hiperventilação Induzida Farmacologicamente: Um Estudo Animal Experimental. *Terapia Intensiva Med.* **1988**, *15*. [\[CrossRef\]](#)
- Marini, JJ; Gattinoni, L. Gestão do desconforto respiratório COVID-19. *JAMA* **2020**, *323*, 2329. [\[CrossRef\]](#)
- Tobin, MJ; Laghi, F.; Jubran, A. Cuidado sobre intubação precoce e ventilação mecânica no COVID-19. *Ana Tratamento intensivo* **2020**, *10*, 78. [\[CrossRef\]](#)
- Gattinoni, L.; Carlesso, E.; Caironi, P. Estresse e Tensão no Pulmão. atual Opinião. *Crítico. Cuidados* **2012**, *18*, 42-47. [\[CrossRef\]](#)
- Gattinoni, L.; Pesenti, A. O Conceito de "Baby Lung". *Terapia Intensiva Med.* **2005**, *31*, 776-784. [\[CrossRef\]](#)
- Akoumianaki, E.; Maggiore, SM; Valença, F.; Bellani, G.; Jubran, A.; Loring, SH; Pelosi, P.; Talmor, D.; Grasso, S.; Chiumello, D.; et al. A Aplicação da Medida da Pressão Esofágica em Pacientes com Insuficiência Respiratória. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2014**, *189*, 520-531. [\[CrossRef\]](#)
- Mauri, T.; Yoshida, T.; Bellani, G.; Goligher, E.; Cartaux, G.; Rittayamai, N.; Mojoli, F.; Chiumello, D.; Piquilloud, L.; Grasso, S.; et al. Pressão Esofágica e Transpulmonar no Ambiente Clínico: Significado, Utilidade e Perspectivas. *Terapia Intensiva Med.* **2016**, *42*, 1360-1373. [\[CrossRef\]](#)
- Caironi, P.; Cressoni, M.; Chiumello, D.; Ranieri, M.; Quintel, M.; Russo, SG; Cornejo, R.; Bugedo, G.; Carlesso, E.; Russo, R.; et al. Abertura e Fechamento Pulmonar durante a Ventilação da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2010**, *181*, 578-586. [\[CrossRef\]](#)

24. Loyd, J.E.; Nolop, K.B.; Parker, R.E.; Roselli, R.J.; Brigham, K.L. Efeitos da carga de resistência inspiratória no equilíbrio de fluidos pulmonares em ovelhas acordadas. *J. Appl. Fisiol.* **1986**, *60*, 198-203. [\[CrossRef\]](#)
25. Smith-Erichsen, N.; Bø, G. Fechamento das vias aéreas e filtração de fluidos no pulmão. *Br. J. Anaesth.* **1979**, *51*, 475-479. [\[CrossRef\]](#)
26. Lemyze, M.; Mallat, J. Entendendo o Edema Pulmonar por Pressão Negativa. *Terapia Intensiva Med.* **2014**, *40*, 1140-1143. [\[CrossRef\]](#)
27. Bhattacharya, M.; Kallet, R.H.; Ware, L.B.; Matthay, M.A. Edema Pulmonar por Pressão Negativa. *Peito* **2016**, *150*, 927-933. [\[CrossRef\]](#)
28. Yoshida, T.; Uchiyama, A.; Matsuura, N.; Mashimo, T.; Fujino, Y. A comparação da respiração espontânea e paralisia muscular em Duas Gravidades Diferentes de Lesão Pulmonar Experimental. *Crítico. Cuidado Med.* **2013**, *41*, 536-545. [\[CrossRef\]](#)
29. Vaporidi, K.; Akoumianaki, E.; Telias, I.; Goligher, E.C.; Brochard, L.; Georgopoulos, D. Unidade Respiratória em Pacientes Críticos. *Fisiopatologia e Implicações Clínicas. Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2020**, *201*, 20-32. [\[CrossRef\]](#)
30. Spinelli, E.; Maurício, T.; Beitler, J.R.; Pesenti, A.; Brodie, D. Respiratory Drive na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: Fisiopatologia, Monitoramento e Intervenções Terapêuticas. *Terapia Intensiva Med.* **2020**, *46*, 606-618. [\[CrossRef\]](#)
31. Brochard, L.; Lefebvre, J.-C.; Cordoli, R.L.; Akoumianaki, E.; Richard, J.-C.M. Ventilação Não Invasiva para Pacientes com Insuficiência Respiratória Aguda Hipoxêmica. *Semin. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2014**, *35*, 492-500. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Coppadoro, A.; Grassi, A.; Giovannoni, C.; Raboni, F.; Eronia, N.; Bronco, A.; Foti, G.; Fumagalli, R.; Bellani, G. Ocorrência de Pendelluft sob ventilação de suporte de pressão em pacientes que falharam em um teste de respiração espontânea: um estudo observacional. *Ana Cuidados Intensivos* **2020**, *10*, 39. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Chanques, G.; Kress, J.P.; Pohlman, A.; Patel, S.; Poston, J.; Jaber, S.; Hall, J.B. Impacto do Ajuste do Ventilador e Sedação – Práticas de Analgesia em Assincronia Grave em Pacientes Ventilados no Modo Assist-Control. *Crítico. Cuidado Med.* **2013**, *41*, 2177-2187. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Thille, A.W.; Rodrigues, P.; Cabello, B.; Lellouche, F.; Brochard, L. Assincronia Paciente-Ventilador durante a Ventilação Mecânica Assistida. *Terapia Intensiva Med.* **2006**, *32*, 1515-1522. [\[CrossRef\]](#)
35. Akoumianaki, E.; Lyazidi, A.; Rei, N.; Matamis, D.; Perez-Martinez, N.; Giraud, R.; Mancebo, J.; Brochard, L.; Richard, J.-C.M. Respirações acionadas reversas induzidas por ventilação mecânica. *Peito* **2013**, *143*, 927-938. [\[CrossRef\]](#)
36. Baedorf Kassiss, E.; Su, H.K.; Graham, A.R.; Novack, V.; Loring, S.H.; Talmor, D.S. Reverse Trigger Fenótipos em Respiratório Agudo Síndrome de Aflição. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2021**, *203*, 67-77. [\[CrossRef\]](#)
37. Levine, S.; Nguyen, T.; Taylor, N.; Friscia, M.E.; Budak, M.T.; Rothenberg, P.; Zhu, J.; Sachdeva, R.; Sonnad, S.; Kaiser, L.R.; et al. Atrofia rápida de desuso das fibras do diafragma em humanos ventilados mecanicamente. *Nova Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 1327-1335. [\[CrossRef\]](#)
38. Jaber, S.; Petrof, B.J.; Jung, B.; Chanques, G.; Berthet, J.-P.; Rabuel, C.; Bouyabrine, H.; Courouble, P.; Koechlin-Ramonatxo, C.; Sebbane, M.; et al. Fraqueza Diafragmática Rapidamente Progressiva e Lesão Durante a Ventilação Mecânica em Humanos. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2011**, *183*, 364-371. [\[CrossRef\]](#)
39. Goligher, E.C.; Dres, M.; Fan, E.; Rubenfeld, G.D.; Escalas, D.C.; Herridge, M.S.; Vorona, S.; Sklar, M.C.; Rittayamai, N.; Lanys, A.; et al. A atrofia do diafragma induzida pela ventilação mecânica afeta fortemente os resultados clínicos. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2018**, *197*, 204-213. [\[CrossRef\]](#)
40. Goligher, E.C.; Fan, E.; Herridge, M.S.; Murray, A.; Vorona, S.; Brace, D.; Rittayamai, N.; Lanys, A.; Tomlinson, G.; Singh, J.M.; et al. Evolução da Espessura do Diafragma durante a Ventilação Mecânica. Impacto do Esforço Inspiratório. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2015**, *192*, 1080-1088. [\[CrossRef\]](#)
41. Dres, M.; Goligher, E.C.; Heunks, L.M.A.; Brochard, L.J. Fraqueza do Diafragma Associada à Doença Crítica. *Terapia Intensiva Med.* **2017**, *43*, 1441-1452. [\[CrossRef\]](#)
42. Goligher, E.C.; Dres, M.; Patel, B.K.; Sahetya, S.K.; Beitler, J.R.; Telias, I.; Yoshida, T.; Vaporidi, K.; Grieco, D.L.; Schepens, T.; et al. Ventilação Protetora do Pulmão e do Diafragma. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2020**, *202*, 950-961. [\[CrossRef\]](#)
43. Goligher, E.C.; Jonkman, A.H.; Dianti, J.; Vaporidi, K.; Beitler, J.R.; Patel, B.K.; Yoshida, T.; Jaber, S.; Dres, M.; Maurício, T.; et al. Estratégias Clínicas para Implementação de Ventilação Protetora de Pulmão e Diafragma: Evitando Esforço Insuficiente e Excessivo. *Terapia Intensiva Med.* **2020**, *46*, 2314-2326. [\[CrossRef\]](#)
44. Pellegrini, M.; Hedenstierna, G.; Roneus, A.; Segelso, M.; Larsson, A.; Perchiazzi, G. O diafragma atua como freio durante Expiração para Prevenir o Colapso Pulmonar. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2017**, *195*, 1608-1616. [\[CrossRef\]](#)
45. Kress, J.P. Interrupção Diária de Infusões Sedativas em Pacientes Críticos Submetidos à Ventilação Mecânica. *Nova Engl. J. Med.* **2000**, *342*, 1471-1477. [\[CrossRef\]](#)
46. Cartaux, G.; Mancebo, J.; Mercat, A.; Dellamonica, J.; Richard, J.-C.M.; Aguirre-Bermeo, H.; Kouatchet, A.; Beduneau, G.; Thille, A.W.; Brochard, L. Ajuste à cabeceira da ventilação assistida proporcional para atingir uma faixa predefinida de esforço respiratório. *Crítico. Cuidado Med.* **2013**, *41*, 2125-2132. [\[CrossRef\]](#)
47. Beck, J.; Gottfried, S.B.; Navalesi, P.; Skrobik, Y.; Comtois, N.; Rossini, M.; Sinderby, C. Atividade Elétrica do Diafragma durante Ventilação com Suporte de Pressão na Insuficiência Respiratória Aguda. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2001**, *164*, 419-424. [\[CrossRef\]](#)
48. Beck, J.; Sinderby, C.; Lindström, L.; Grassino, A. Efeitos do volume pulmonar na força do sinal EMG do diafragma durante contrações voluntárias. *J. Appl. Fisiol.* **1998**, *85*, 1123-1134. [\[CrossRef\]](#)
49. Sinderby, C.; Beck, J.; Spahija, J.; Weinberg, J.; Grassino, A. Ativação Voluntária do Diafragma Humano na Saúde e na Doença. *J. Appl. Fisiol.* **1998**, *85*, 2146-2158. [\[CrossRef\]](#)

50. Carteaux, G.; Córdoba-Izquierdo, A.; Lyazidi, A.; Heunks, L.; Thille, AW; Brochard, L. Comparação entre Níveis de Ventilação de Assistência Ventilatória Ajustada Neuralmente e de Suporte de Pressão em Termos de Esforço Respiratório. *Crítico. Cuidado Med.* **2016**, *44*, 503-511. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
51. Bellani, G.; Maurício, T.; Coppadoro, A.; Grasselli, G.; Patroniti, N.; Spadaro, S.; Sala, V.; Foti, G.; Pesenti, A. Estimativa do esforço inspiratório do paciente a partir da atividade elétrica do diafragma. *Crítico. Cuidado Med.* **2013**, *41*, 1483-1491. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Rittayamai, N.; Beloncle, F.; Goligher, EC; Chen, L.; Mancebo, J.; Richard, J.-CM; Brochard, L. Efeito da Sincronização Inspiratória durante Ventilação Controlada por Pressão na Distensão Pulmonar e Esforço Inspiratório. *Ana Cuidados Intensivos* **2017**, *7*. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Telias, I.; Junhasavasdikul, D.; Rittayamai, N.; Piquilloud, L.; Chen, L.; Ferguson, ND; Goligher, EC; Brochard, L. Pressão de Oclusão das Vias Aéreas como Estimativa do Drive Respiratório e Esforço Inspiratório durante a Ventilação Assistida. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2020**, *201*, 1086-1098. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Beloncle, F.; Akoumianaki, E.; Rittayamai, N.; Lyazidi, A.; Brochard, L. Precisão da Pressão das Vias Aéreas Distribuídas e Estimativa do Trabalho Respiratório durante a Ventilação Assistida Proporcional: Um Estudo de Banco. *Ana Cuidados Intensivos* **2016**, *6*. [\[CrossRef\]](#)
55. Bertoni, M.; Telias, I.; Urner, M.; Longo, M.; Del Sorbo, L.; Fan, E.; Sinderby, C.; Beck, J.; Liu, L.; Qiu, H.; et al. Um novo método não invasivo para detectar esforço respiratório excessivamente alto e pressão de condução transpulmonar dinâmica durante a ventilação mecânica. *Crítico. Cuidados* **2019**, *23*, 346. [\[CrossRef\]](#)
56. Dianti, J.; Bertoni, M.; Goligher, EC Monitorando a interação paciente-ventilador por uma manobra de oclusão expiratória final. *Terapia Intensiva Med.* **2020**, *46*, 2338-2341. [\[CrossRef\]](#)
57. Tuinman, PR; Jonkman, AH; Dres, M.; Shi, Z.-H.; Goligher, EC; Goffi, A.; de Korte, C.; Demoule, A.; Heunks, L. Ultrassonografia Muscular Respiratória: Metodologia, Princípios Básicos e Avançados e Aplicações Clínicas em Pacientes de UTI e ED—Uma Revisão Narrativa. *Terapia Intensiva Med.* **2020**, *46*, 594-605. [\[CrossRef\]](#)
58. Younes, M.; Webster, K.; Kun, J.; Roberts, D.; Masiowski, B. Um método para medir a elasticidade passiva durante proporcional Ventilação Auxiliar. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2001**, *164*, 50-60. [\[CrossRef\]](#)
59. Younes, M.; Kun, J.; Masiowski, B.; Webster, K.; Roberts, D. Um Método para Determinação Não Invasiva da Resistência Inspiratória durante a Ventilação Assistida Proporcional. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2001**, *163*, 829-839. [\[CrossRef\]](#)
60. Jonkman, AH; Raueo, M.; Carteaux, G.; Telias, I.; Sklar, MC; Heunks, L.; Brochard, LJ Modos Proporcionais de Ventilação: Tecnologia para auxiliar a fisiologia. *Terapia Intensiva Med.* **2020**, *46*, 2301-2313. [\[CrossRef\]](#)
61. Ward, ME; Corbeil, C.; Gibbons, W.; Newman, S.; Macklem, PT Otimização do Relaxamento Muscular Respiratório durante Ventilação mecânica. *Anestesiologia* **1988**, *69*, 29-35. [\[CrossRef\]](#)
62. Beitler, JR; Areias, SA; Loring, SH; Owens, RL; Malhotra, A.; Spragg, RG; Matthay, MA; Thompson, BT; Talmor, D. Quantificando a exposição não intencional a altos volumes correntes de dessincronia de empilhamento de respiração na SDRA: os critérios de respiração. *Terapia Intensiva Med.* **2016**, *42*, 1427-1436. [\[CrossRef\]](#)
63. Forster, A.; Gardaz, JP; Suter, PM; Gemperle, M. Depressão Respiratória por Midazolam e Diazepam. *Anestesiologia* **1980**, *53*, 494-497. [\[CrossRef\]](#)
64. Pandharipande, P.; Pun, BT; Bernard, GR Lorazepam é um fator de risco independente para a transição para delirium em pacientes de unidade de terapia intensiva. *Anestesiologia* **2006**, *104*, 6. [\[CrossRef\]](#)
65. Vaschetto, R.; Cammarota, G.; Colombo, D.; Longhini, F.; Grossi, F.; Giovanniello, A.; Della Corte, F.; Navalesi, P. Efeitos do Propofol na Sincronia Paciente-Ventilador e Interação Durante a Ventilação de Suporte de Pressão e a Assistência Ventilatória Ajustada Neuralmente. *Crítico. Cuidado Med.* **2014**, *42*, 74-82. [\[CrossRef\]](#)
66. Belleville, JP; Ward, DS; Bloor, BC; Maze, M. Efeitos da Dexmedetomidina Intravenosa em Humanos. I. Sedação, Ventilação, e Taxa Metabólica. *Anestesiologia* **1992**, *77*, 1125-1133. [\[CrossRef\]](#)
67. Moraes, CCA; Koyama, Y.; Yoshida, T.; Plens, GM; Gomes, S.; Lima, CAS; Ramos, OPS; Pereira, SM; Kawaguchi, N.; Yamamoto, H.; et al. A pressão expiratória final positiva alta torna o esforço espontâneo não prejudicial. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2018**, *197*, 1285-1296. [\[CrossRef\]](#)
68. Pengelly, LD; Alderson, AM; Milic-Emili, J. Mecânica do Diafragma. *J. Appl. Fisiol.* **1971**, *30*, 797-805. [\[CrossRef\]](#)
69. Tonelli, R.; Fantini, R.; Tabbi, L.; Castaniere, I.; Pisani, L.; Pellegrino, MR; Della Casa, G.; D'Amico, R.; Girardis, M.; Nava, S.; et al. Avaliação do Esforço Inspiratório pela Manometria Esofágica Prevê Precocemente o Resultado da Ventilação Não Invasiva na Insuficiência Respiratória de Novo: Um Estudo Piloto. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2020**. [\[CrossRef\]](#)
70. Tuffet, S.; Mekontso Dessap, A.; Carteaux, G. Ventilação Não Invasiva para Insuficiência Respiratória De Novo: Impacto dos Ajustes de Configuração do Ventilador. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2020**, *202*, 769-770. [\[CrossRef\]](#)
71. Frat, J.-P.; Thille, AW; Mercat, A.; Girault, C.; Ragot, S.; Perbet, S.; Prat, G.; Boulain, T.; Morawiec, E.; Cottureau, A.; et al. Oxigênio de alto fluxo através da cânula nasal na insuficiência respiratória hipoxêmica aguda. *Nova Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 2185-2196. [\[CrossRef\]](#)
72. Möller, W.; Celik, G.; Feng, S.; Bartenstein, P.; Meyer, G.; Eickelberg, O.; Schmid, O.; Tatkov, S. Nasal High Flow Clears Anatomical Espaço morto em modelos de vias aéreas superiores. *J. Appl. Fisiol.* **2015**, *118*, 1525-1532. [\[CrossRef\]](#)
73. Mauri, T.; Turrini, C.; Eronia, N.; Grasselli, G.; Volta, CA; Bellani, G.; Pesenti, A. Efeitos Fisiológicos da Cânula Nasal de Alto Fluxo na Insuficiência Respiratória Hipoxêmica Aguda. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2017**, *195*, 1207-1215. [\[CrossRef\]](#)

74. Roca, O.; Caralt, B.; Messika, J.; Samper, M.; Sztrymf, B.; Hernández, G.; García-de-Acilu, M.; Frat, J.-P.; Masclans, JR; Ricardo, J.-D. Um índice que combina frequência respiratória e oxigenação para prever o resultado da terapia de alto fluxo nasal. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2019**, *199*, 1368-1376. [\[CrossRef\]](#)
75. Cruces, P.; Retamal, J.; Hurtado, DE; Erranz, B.; Iturrieta, P.; González, C.; Díaz, F. Uma abordagem fisiológica para entender o papel do esforço respiratório na progressão da lesão pulmonar na infecção por SARS-CoV-2. *Crítico. Cuidados* **2020**, *24*, 494. [\[CrossRef\]](#)
76. Cartaux, G.; Pons, M.; Morin, F.; Tuffet, S.; Lesimple, A.; Badat, B.; Haudebourg, A.ÿF.; Perier, F.; Deplante, Y.; Guillaud, C.; et al. Pressão positiva contínua nas vias aéreas para suporte respiratório durante a pandemia de COVID-19: uma abordagem frugal do banco ao leito. *Ana Cuidados Intensivos* **2021**, *11*, 38. [\[CrossRef\]](#)
77. Alviset, S.; Riller, Q.; Aboab, J.; Dilworth, K.; Billy, P.-A.; Lombardi, Y.; Azzi, M.; Ferreira Vargas, L.; Laine, L.; Lermuzeaux, M.; et al. A ventilação com máscara facial de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é uma opção fácil e barata para gerenciar um fluxo maciço de pacientes com insuficiência respiratória aguda durante o surto de SARS-CoV-2: um estudo de coorte retrospectivo. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0240645. [\[CrossRef\]](#)
78. Oranger, M.; Gonzalez-Bermejo, J.; Dacosta-Noble, P.; Llontop, C.; Guerder, A.; Trosini-Desert, V.; Faure, M.; Raux, M.; Decavele, M.; Demoule, A.; et al. Pressão positiva contínua nas vias aéreas para evitar a intubação na pneumonia por SARS-CoV-2: um estudo de caso-controle retrospectivo de dois períodos. *EUR. Respire J.* **2020**, 2001692. [\[CrossRef\]](#)
79. Demoule, A.; Vieillard Baron, A.; Darmon, M.; Beurton, A.; Géri, G.; Voiriot, G.; Dupont, T.; Zafrani, L.; Girodias, L.; Labbé, V.; et al. Cânula Nasal de Alto Fluxo em Pacientes Críticos III com COVID-19 Grave. *Sou. J. Respir. Crítico. Cuidado Med.* **2020**, *202*, 1039-1042. [\[CrossRef\]](#)
80. Hernandez-Romieu, AC; Adelman, MW; Hockstein, MA; Robichaux, CJ; Edwards, JA; Fazio, JC; Blum, JM; Jabaley, CS; Caridi-Scheible, M.; Martin, GS; et al. Tempo de intubação e mortalidade entre pacientes criticamente doentes com doença de coronavírus 2019: um estudo de coorte de centro único. *Crítico. Cuidado Med.* **2020**, *48*, e1045–e1053. [\[CrossRef\]](#)
81. Pandya, A.; Kaur, NA; Sacher, D.; O'Corragain, O.; Salerno, D.; Desai, P.; Sehgal, S.; Gordon, M.; Gupta, R.; Marchetti, N.; et al. Mecânica ventilatória na intubação precoce vs tardia em uma coorte de pacientes com doença de coronavírus 2019 com SDRA. *Baú* **2021**, *159*, 653-656. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
82. Papoutsis, E.; Giannakoulis, VG; Xourgia, E.; Routsis, C.; Kotanidou, A.; Siempos, II Efeito do Tempo de Intubação nos Resultados Clínicos de Pacientes Críticos com COVID-19: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Coorte Não Randomizados. *Crit Care* **2021**, *25*, 121. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)