MAYSON LAÉRCIO DE ARAÚJO SOUSA

**Associação entre a mecânica respiratória e o índice
de assincronia paciente-ventilador durante a
ventilação mecânica invasiva**

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

Programa de Pneumologia

Orientadora: Dra. Juliana Carvalho Ferreira

São Paulo

2019

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Sousa, Mayson Laércio de Araújo
Associação entre a mecânica respiratória e o índice
de assincronia paciente-ventilador durante a
ventilação mecânica invasiva / Mayson Laércio de
Araújo Sousa. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientadora: Juliana Carvalho Ferreira.

Descritores: 1.Respiração artificial 2.Ventilação
pulmonar 3.Mecânica respiratória 4.Insuficiência
respiratória 5.Interação paciente-ventilador
6.Assincronia paciente-ventilador

USP/FM/DBD-448/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esta tese a toda minha Família.

Em especial, a

Maurício Carlos de Sousa e Ana Lúcia Lima de Araújo Sousa, meus amados
pais, por todos os ensinamentos e por serem meu porto seguro;

João Marcelo de Araújo Sousa, por ser minha esperança no mundo;

Maria Madalena de Araújo e Maria do Livramento Lima de Araújo, pelo carinho
imensurável, cuidado e proteção;

Luis Paulo Beltrão Duarte da Silva, por seu amor e companheirismo inabaláveis;

***E Andreana de Maria dos Santos Sousa, Joyce Melo Vieira e Francisca Letícia
Craveiro dos Santos***, parceiras desde o começo, por sempre me aceitarem e
acreditarem em mim.

Agradecimentos

“Um galo sozinho não tece uma manhã.”

João Cabral de Melo Neto

À **Dra. Juliana Carvalho Ferreira**, minha orientadora, por ser muito mais que isso, por ser uma inspiração como pessoa, professora e pesquisadora.

Ao **Dr. Robert M. Kacmarek**, pelos ensinamentos preciosos e pelas oportunidades.

Ao **Dr. Lluís Blanch** e ao **Dr. Rudys Magrans**, pela parceria.

À **Fátima K. Hayashi**, pela ajuda e ombro amigo nessa caminhada.

À **Larissa P. Isensee** e à **Bruna L. Cavalcante**, pelo auxílio na coleta de dados quando eu precisei ficar ausente.

Às **Equipes de Fisioterapia e Enfermagem e Médicos Assistentes e Residentes das Unidades de Terapia Intensiva do 6º andar do Instituto Central do HCFMUSP**, pelo auxílio e compreensão durante a coleta de dados.

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

Ao **Dr. Mauro R. Tucci** e ao **Dr. Pedro Caruso**, pelas orientações e sugestões no exame de qualificação.

À **Dra. Maria Aparecida Miyuki Nakamura**, pelo apoio e preciosa amizade.

À **Dra. Luciana D. Chiavegato**, por ter visto potencial em mim.

Ao **Serviço de Fisioterapia do InCor**, pelo suporte e incentivo.

À **Secretaria da Comissão de Pós-Graduação do Instituto do Coração do HCFMUSP**, pelo apoio.

À **Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo apoio financeiro.

Por fim, um sincero agradecimento aos **Pacientes**. Muito obrigado!

Normatização Adotada

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

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

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

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

Sumário

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Classificação e diagnóstico das assincronias	03
1.2 Fatores causais associados à assincronia	08
1.3 Justificativa e hipóteses	09
2. OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo primário	12
2.2 Objetivos secundários	12
3. MÉTODOS	13
3.1 Delineamento do estudo	14
3.2 Local e período de realização do estudo	14
3.3 Questões éticas	14
3.4 População do estudo	14
3.5 Protocolo de coleta de dados e variáveis analisadas.....	15
3.5.1 Etapa basal	16
3.5.1.1 Avaliação da mecânica respiratória.....	16
3.5.1.1.1 Monitorização do bloqueio neuromuscular.....	17
3.5.1.1.2 Manobras de medida da mecânica respiratória.....	17
3.5.2 Acompanhamento durante a ventilação mecânica	19

3.5.2.1	Avaliação das curvas de ventilação mecânica pelo <i>BetterCare</i> ®	19
3.5.2.1.1	Identificação do tipo de disparo do ciclo respiratório	20
3.5.2.1.2	Detecção de assincronia pelo <i>BetterCare</i> ®	21
3.5.2.1.3	Detecção de “clusters” de duplo disparo	23
3.5.2.2	Avaliação da interação paciente-ventilador à beira leito	24
3.5.3	Acompanhamento pós-extubação	25
3.6	Financiamento	27
3.7	Análise estatística	27
3.7.1	Estatística descritiva	27
3.7.2	Desfecho primário: Índice de Assincronia (IA)	27
3.7.3	Desfechos secundários	28
3.7.3.1	Desfechos clínicos	28
3.7.3.2	“Clusters” de duplo disparo	29
3.7.3.3	Avaliação de assincronia à beira leito	29
3.7.4	Tamanho da amostra	30
3.8	Disseminação científica	30
4.	RESULTADOS	31
4.1	População do estudo	32
4.2	Incidência e tipos de assincronia	34
4.3	Preditores de assincronia	36
4.4	Impacto do IA sobre os desfechos clínicos	40
4.5	“Clusters” de duplo disparo	43
4.6	Detecção de assincronia à beira leito	50
5.	DISCUSSÃO	52
5.1	População do estudo	53
5.2	Incidência e tipos de assincronia	54
5.3	Preditores de assincronia	55
5.4	Impacto do IA sobre os desfechos clínicos	56

5.5 “Clusters” de duplo disparo	57
5.6 Detecção de assincronia à beira leito	58
5.7 Limitações	59
6. CONCLUSÕES	61
7. ANEXOS	63
8. REFERÊNCIAS	69

Apêndices

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

AI	“Asynchrony Index”
APACHE II	“Acute Physiology Chronic Health Evaluation II”
BMJ	“British Medical Journal”
BPS	“Behavioral Pain Scale”
CAPPesq	Comissão de Ética Para Análise de Projetos de Pesquisa
CAM-ICU	“Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit”
Cest	Complacência estática
cm	Centímetro
cmH ₂ O	Centímetro de água
cmH ₂ O/L/s	Centímetro de água por litro por segundo
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Especif.	Especificidade
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
h	Horas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HR	“Hazard Ratio”
Hz	Hertz
IA	Índice de Assincronia
IA _{TOTAL}	Índice de Assincronia durante toda ventilação mecânica

IA _{CONTROLADO}	Índice de Assincronia durante a ventilação controlada
IA _{ASSISTIDO}	Índice de Assincronia durante a ventilação assistida
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
InCor	Instituto do Coração
IQ	Intervalo Interquartil
IQR	“Interquartile Range”
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
L/s	Litro por segundo
ml/cmH ₂ O	Mililitro por centímetro de água
NAVA	Ventilação Assistida Ajustada Neuralmente
OR	“Odds Ratio” ou Razão de chance
p	P valor
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PaO ₂ /FiO ₂	Relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio
PAV	Ventilação Assistida Proporcional
PCV	Ventilação com Pressão Controlada
PEEP	Pressão positiva no final da expiração
PEEPi	Pressão positiva no final da expiração intrínseca
pH	Potencial Hidrogeniônico
P _{Pico}	Pressão de Pico
P _{Platô}	Pressão de Platô
PSV	Ventilação com Pressão de Suporte
®	Marca registrada
RASS	“Richmond Agitation and Sedation Scale”

REDCap	“Research Electronic Data Capture”
ROC	“Receiver Operating Characteristic”
Rva	Resistência de Vias Aéreas
SAPS3	“Simplified Acute Physiology Score 3”
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
Sensib.	Sensibilidade
SOFA	“Sequential Organ Failure Assessment”
Ti	Tempo inspiratório
TOF	“Train-Of-Four”
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VC	Volume Corrente
VCV	Ventilação com Volume Controlado
VM	Ventilação Mecânica
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
α	Alfa (Erro tipo I)
β	Beta (Erro tipo II)
95%CI	“95% Confidence Interval”
=	Igual
$\geq$	Maior ou igual
>	Maior que
<	Menor que

Lista de Figuras

- Figura 1** – Classificação das assincronias de acordo com a fase do ciclo respiratório. Possíveis alterações nas curvas de ventilação estão representadas por linhas tracejadas 03
- Figura 2** – Representação do esforço perdido ou disparo ineficaz: a curva de fluxo apresenta inflexão positiva abrupta (1) e a curva de pressão pode apresentar inflexão negativa (2), não seguidas por um ciclo respiratório 04
- Figura 3** – A: Duplo disparo clássico: os dois ciclos são disparados pelo paciente; B: Disparo reverso com duplo disparo: o primeiro ciclo é disparo pelo ventilador e o segundo pelo paciente; C: Disparo reverso sem duplo disparo: um ciclo controlado gera um esforço muscular (área cinza) que não é capaz de disparar um novo ciclo 05
- Figura 4** – Representação das assincronias de fluxo. A: fluxo insuficiente, a seta indica a concavidade para cima durante a inspiração; B: fluxo excessivo, a seta indica o “overshoot” de pressão no início da inspiração 06
- Figura 5** – Representação das assincronias de ciclagem. A: ciclagem precoce, as setas indicam o aumento do fluxo expiratório seguido de redução abrupta, no início da fase expiratória (esforço do paciente); B: fluxo excessivo, as setas indicam o “overshoot” de pressão no final da fase inspiratória07
- Figura 6** – Visão geral do protocolo de coleta de dados 16
- Figura 7** – Monitorização da transmissão neuromuscular do nervo ulnar 17
- Figura 8** – Representação esquemática da estrutura de captura de dados da ventilação mecânica pelo *BetterCare*® 19
- Figura 9** – Análise das curvas de ventilação para detecção do tipo de disparo do ciclo respiratório. A linha tracejada 1 representa o ponto em que a pressão de vias aéreas para de cair, durante a expiração, e a linha tracejada 2 representa o ponto em que a inclinação da curva de fluxo se

altera. Considera-se que o ciclo foi disparado pelo paciente se houver diferença maior que 0,4 cmH ₂ O entre o valor de pressão na linha 1 e qualquer outro valor de pressão até a linha 2	20
Figura 10 – Exemplos de cada um dos tipos de assincronia detectados pelo <i>BetterCare</i> ®	22
Figura 11 – Representação da definição de “cluster” de duplo disparo. A linha azul representa o número de eventos de duplo disparo em períodos de 30 segundos e a linha vermelha contínua representa o número de eventos suavizados com média móvel de seis. A linha tracejada representa o limite de seis eventos de duplo disparo em um período de três minutos	24
Figura 12 – Fluxograma da amostra	32
Figura 13 – Índice de assincronia durante todo o período de ventilação mecânica (IA _{TOTAL}) e tipos de assincronia	35
Figura 14 – Comparação entre os índices de assincronia durante ventilação controlada e assistida. A: Todos os tipos de assincronia; B: Esforço perdido (cinza escuro) e duplo disparo (cinza claro)	35
Figura 15 – Relação do índice de assincronia durante a ventilação assistida (IA _{ASSISTIDO}) com o “Simplified Acute Physiology Score 3” (SAPS 3)	37
Figura 16 – Relação do Índice de assincronia durante a ventilação assistida (IA _{ASSISTIDO}) com a complacência estática basal	37
Figura 17 – Relação do Índice de assincronia durante a ventilação assistida (IA _{ASSISTIDO}) com a resistência de vias aéreas basal	38
Figura 18 – Relação do Índice de assincronia durante a ventilação assistida (IA _{ASSISTIDO}) com a PEEP intrínseca basal	38
Figura 19 – Curvas de sobrevivência em 28 dias de paciente com IA _{ASSISTIDO} < 10% versus ≥ 10%	42
Figura 20 – Curvas de sobrevivência em 90 dias de paciente com IA _{ASSISTIDO} < 10% versus ≥ 10%	43
Figura 21 – Análise da curva ROC para definir ponto de corte para longa duração de “clusters”	46

Figura 22 – Exemplos de pacientes representativos com curta e longa duração de “clusters” de duplo disparo (linha tracejada representa o limite de seis eventos de duplo disparo em períodos de três minutos)	46
Figura 23 – Curvas de sobrevivência em 28 dias de pacientes com curta versus longa duração de “clusters” de duplo disparo	49
Figura 24 – Curvas de sobrevivência em 90 dias de pacientes com curta versus longa duração de “clusters” de duplo disparo	49

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características da amostra (n=103)	33
Tabela 2 – Desfechos clínicos da amostra (n=103)	34
Tabela 3 – Preditores de assincronia durante todo o período de ventilação mecânica (IA _{TOTAL}) (n=103)	36
Tabela 4 – Preditores de IA _{TOTAL} ≥ 10%(n=103)	39
Tabela 5 – Preditores de IA _{ASSISTIDO} ≥ 10%(n=103)	39
Tabela 6 – Desfechos clínicos dos pacientes com IA _{TOTAL} < 10% versus ≥ 10% (n=103)	40
Tabela 7 – Desfechos clínicos dos pacientes com AI _{ASSISTED} < 10% versus ≥ 10% (n=103)	41
Tabela 8 – Preditores de mortalidade hospitalar (n=103)	41
Tabela 9 – Características basais dos pacientes com e sem “clusters” de duplo disparo (n=103)	44
Tabela 10 – Desfechos clínicos dos pacientes com e sem “clusters” de duplo disparo (n=103)	45
Tabela 11 – Desfechos clínicos dos pacientes com curta (< 12 h) e longa (≥ 12 h) duração de “cluster” de duplo disparo (n=90)	47
Tabela 12 – Preditores de mortalidade na UTI e hospitalar incluindo a duração de “clusters” de duplo disparo	48
Tabela 13 – Acurácia e a performance dos sinais clínicos de desconforto respiratório na detecção de assincronia em comparação com a detecção automática por meio da análise das curvas de ventilação mecânica	50
Tabela 14 – Concordância entre a detecção de assincronia considerada clinicamente significativa por meio da inspeção das curvas de ventilação na tela do ventilador e a detecção automática de IA ≥ 10% por software específico	51

Resumo

Sousa M.L.A. *Associação entre a mecânica respiratória e o índice de assincronia paciente-ventilador durante a ventilação mecânica invasiva* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: A assincronia paciente-ventilador é comum durante a ventilação mecânica invasiva e tem sido associada com piores desfechos clínicos. Os objetivos deste estudo são estimar a associação entre a mecânica respiratória e a incidência de assincronia; avaliar o impacto do índice de assincronia e de “clusters” de duplo disparo sobre desfechos clínicos; e avaliar a acurácia do exame clínico à beira leito na detecção de assincronia. **MÉTODOS:** Este foi um estudo de coorte prospectivo em pacientes adultos sob ventilação mecânica por mais de 24 horas. Foram coletadas características basais dos pacientes e medida a mecânica respiratória dentro das primeiras 72 horas pós intubação. Nosso desfecho primário foi o índice de assincronia (IA), definido como a porcentagem de eventos de assincronia em relação ao número total de ciclos respiratórios e esforços perdidos. As curvas de ventilação mecânica foram capturadas e analisadas durante todo o período de ventilação por um software específico (*BetterCare*®, Espanha), capaz de identificar automaticamente vários tipos de assincronia e calcular o IA. Calculamos o IA durante toda a ventilação mecânica e durante a ventilação assistida (>50% dos ciclos disparados pelo paciente). Consideramos alta incidência de assincronia quando $IA \geq 10\%$. “Cluster” de duplo disparo foi definido como período de 3 minutos com pelo menos seis eventos de duplo disparo. Os pacientes também foram avaliados diariamente para detecção de assincronia à beira leito e acompanhados até a alta hospitalar. As análises estatísticas foram realizadas no programa R e incluíram modelos de regressão linear e logística, para identificação de preditores de assincronia e de mortalidade, e curvas de Kaplan-Meier e modelos de risco proporcional de Cox, para análises de sobrevivência. **RESULTADOS:** Foram triados 125 pacientes em ventilação mecânica, dos quais 103 foram incluídos no estudo. A mediana do IA foi de 5,1% (IQ: 2,6-7,8) durante toda a ventilação mecânica e 5,4% (IQ: 2,9-9,1) durante a ventilação assistida. Esforço

perdido e duplo disparo foram os tipos de assincronia mais comuns e 22% dos pacientes tiveram $IA \geq 10\%$. “Simplified Acute Physiology Score 3” (SAPS3) e pressão positiva no final da expiração intrínseca (PEEPi) foram associados com $IA \geq 10\%$, com $OR=1,03$ (IC95%: 1-1,06) e $OR= 1.72$ (IC95% 1.1-2.68), respectivamente. A presença de $IA \geq 10\%$ foi associada com falha de extubação (33% nos pacientes com $IA \geq 10\%$ e 6% naqueles com $IA < 10\%$), mas não com mortalidade. Noventa (87%) pacientes apresentaram “clusters” de duplo disparo e aqueles com mais de 12 horas cumulativas de “clusters” tiveram pior desfecho clínico, incluindo menor número de dias livres de ventilação mecânica ($p < 0,01$) e menor sobrevivência ($HR=2,09$; IC95%:1,04-4,19; ajustado para tempo de ventilação e SAPS3). Observamos ainda que os sinais clínicos de desconforto respiratório avaliados isoladamente apresentaram acurácia moderada, entre 50% e 80%, para detectar assincronia. **CONCLUSÕES:** As variáveis basais associadas com alta incidência de assincronia são SAPS3 e PEEPi; alta incidência de assincronia está associada com falha de extubação; “clusters” de duplo disparo são comuns e estão associados com piores desfechos clínicos.

Descritores: Respiração artificial; ventilação pulmonar; mecânica respiratória; insuficiência respiratória; interação paciente-ventilador; assincronia paciente-ventilador

Abstract

Sousa M.L.A. *Association between respiratory mechanics and patient-ventilator asynchrony index during invasive mechanical ventilation* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: Patient-ventilator asynchrony is common during invasive mechanical ventilation and have been associated with worse clinical outcomes. Our objectives are to estimate the association between respiratory mechanics and the incidence of asynchrony; to assess the impact of asynchrony index and clusters of double triggering on clinical outcomes; and to address the accuracy of clinical exam at the bedside to detect asynchrony. **METHODS:** This was a prospective cohort study in adult patients under invasive mechanical ventilation for more than 24 hours. Were collected patient's baseline characteristics and were measured respiratory mechanics within 72 hours after intubation. Our primary outcome was the Asynchrony Index (AI), defined as the percentage of asynchronous events divided by the number of respiratory cycles and ineffective efforts. Ventilator waveforms were captured and analyzed throughout the entire period of mechanical ventilation using a dedicated software (*BetterCare*®, Spain), capable of automatically identify a number of asynchronies and to compute the AI. We calculated the AI during the enterer period of mechanical ventilation and during assisted ventilation only (>50% of breaths triggered by patient). We defined high incidence of asynchrony as $AI \geq 10\%$. Cluster of double triggering was defined as a 3-minute period with at least sex events of double triggering. Patients were daily examined to detect asynchrony at the bedside and followed until hospital discharge. Statistical analyses were performed using R and included linear and logistic regression analyses, to address predictors of asynchrony and mortality, and Kaplan-Meier curves and Cox regression, to survival analysis. **RESULTS:** Were screened 125 patients and 103 were included in this study. The median AI was 5.1% (IQR: 2.6-7.8) during the entire period of mechanical ventilation and 5.4% (IQR: 2.9-91) during assisted ventilation. Ineffective effort and double triggering were the most common types of asynchrony and 22% of patients had

AI $\geq$ 10%. Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS3) and Intrinsic Positive End Expiratory Pressure (PEEPi) were associated with AI $\geq$ 10%, OR=1.03 (95%CI: 1-1.06) e OR= 1.72 (95%CI: 1.1-2.68), respectively. The IA $\geq$ 10% was associated with extubation failure (33% among patients with AI $\geq$ 10% and 6% among those with AI<10%), but not with mortality. Ninety (87%) patients had clusters of double triggering and those with $\geq$ 12 cumulative hours of clusters had worse clinical outcomes, including less ventilator free-days ($p < 0.01$) e shorter survival (HR=2.09; 95%CI:1.04-4.19; adjusted by duration of mechanical ventilation and SAPS3). We also found that clinical signs of respiratory failure had a moderate accuracy, between 50% and 80%, to detect asynchrony. **CONCLUSIONS:** Patient's baseline variables associated with high incidence of asynchrony are SAPS3 and PEEPi; high incidence of asynchrony is associated with extubation failure; and clusters of double triggering are common and are associated with worse clinical outcomes.

Descriptors: Artificial respiration; pulmonary ventilation; respiratory mechanics; respiratory insufficiency; patient-ventilator interaction; patient-ventilator asynchrony

Introdução

1. Introdução

A ventilação mecânica é uma das principais razões pelas quais um paciente é admitido em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo utilizada com os objetivos de garantir troca gasosa, diminuir o trabalho respiratório e melhorar o conforto do paciente¹. Para que esses objetivos sejam alcançados, é necessário que haja adequada interação entre o paciente e o ventilador mecânico, evitando-se assincronias¹⁻³.

A assincronia paciente-ventilador ocorre quando há incoordenação entre os esforços e as necessidades metabólicas do paciente em relação ao que é ofertado pelo ventilador⁴. As assincronias são eventos frequentes e podem ocorrer durante qualquer período da ventilação mecânica invasiva⁵.

A incidência de assincronia relatada na literatura apresenta ampla variação. Nos estudos revisados, 10% a 100% dos pacientes sob ventilação mecânica invasiva apresentam assincronia em algum período da ventilação⁵⁻¹⁰. No entanto, diversos fatores podem influenciar na precisão e acurácia dessas medidas, como, por exemplo, as definições e tipos de assincronia avaliados, número e duração das observações, métodos de detecção e a população estudada.

Outra forma de quantificar a assincronia, amplamente utilizada, é o Índice de Assincronia (IA), definido como a porcentagem de ciclos respiratórios com assincronia em relação ao número total de ciclos respiratórios e esforços perdidos⁷. Thille et al.⁸, em 2006, definiram como alta incidência de assincronia IA maior que 10%, com base em um estudo fisiológico. Os autores observaram associação do $IA \geq 10\%$ com prolongamento do tempo de ventilação mecânica e aumento do risco de traqueostomia. Desde então, outros estudos vêm utilizando esse ponto de corte e também relataram que $IA \geq 10\%$ está associado a pior prognóstico clínico dos pacientes sob ventilação mecânica invasiva, incluindo aumento do tempo de internação na UTI e hospitalar e maior taxa de mortalidade^{5,10}.

No entanto, mais recentemente, alguns pesquisadores têm observado que a incidência de assincronias varia muito ao longo do período de ventilação mecânica e

que elas tendem a ocorrer em agrupamentos ou “clusters”^{5,11,12}, períodos de tempo relativamente curtos com alto IA. Um desses estudos, que utilizou a definição de “cluster” como período de 3 minutos com IA $\geq 50\%$, observou associação da ocorrência de pelo menos um “cluster” com prolongamento do tempo de ventilação mecânica e aumento da taxa mortalidade¹¹.

1.1 Classificação e diagnóstico das assincronias

As assincronias vêm sendo descritas de várias formas. No entanto, a classificação mais utilizada, tanto na literatura científica quanto na prática clínica, baseia-se na fase do ciclo respiratório em que elas ocorrem, agrupando-as em assincronias de disparo, assincronias de fluxo e assincronias de ciclagem (Figura 1)^{13,14}.

Figura 1 – Classificação das assincronias de acordo com a fase do ciclo respiratório. Possíveis alterações nas curvas de ventilação estão representadas por linhas tracejadas

As assincronias de disparo são as mais frequentes durante a ventilação mecânica invasiva. Podem ocorrer quando o esforço do paciente é incapaz de iniciar um ciclo respiratório – disparo ineficaz ou esforço perdido; quando o ciclo respiratório

é iniciado sem que haja esforço inspiratório do paciente – autodisparo; ou quando o esforço do paciente persiste após o tempo inspiratório do ventilador e é responsável por disparar um segundo ciclo respiratório – duplo disparo^{3,15,16}.

Mais recentemente, foi observado que tanto o esforço perdido quanto o duplo disparo podem ocorrer pela contração dos músculos respiratórios após um ciclo controlado, neste caso, sendo chamados de disparo reverso¹⁷. O mecanismo fisiológico mais aceito é de que o centro respiratório seja estimulado por uma insuflação pulmonar passiva iniciada pelo ventilador e esse estímulo leve à ativação da musculatura respiratória¹⁸. Dependendo do momento em que o estímulo é gerado e de sua magnitude, pode ser disparado ou não um novo ciclo respiratório – disparo reverso com ou sem duplo disparo, respectivamente¹⁷.

Esforço perdido, duplo disparo e disparo reverso podem ser identificados pela avaliação das curvas de fluxo versus tempo e pressão versus tempo na maioria dos casos. No esforço perdido, a curva de fluxo apresenta uma inflexão positiva abrupta não seguida por um ciclo respiratório. Além disso, neste mesmo momento, pode ser observada uma inflexão negativa na curva de pressão (Figura 2)^{3,13,19}.

Figura 2 – Representação do esforço perdido ou disparo ineficaz: a curva de fluxo apresenta inflexão positiva abrupta (1) e a curva de pressão pode apresentar inflexão negativa (2), não seguidas por um ciclo respiratório

No duplo disparo e no disparo reverso com duplo disparo, as curvas de fluxo e pressão apresentam duas inspirações separadas por um tempo expiratório muito curto ou inexistente (Figura 3 A e B)^{3,19,20}. Na curva de volume versus tempo, na tela do

ventilador, pode ser observado que o volume expiratório da primeira inspiração zera abruptamente, no entanto, o que realmente ocorre é um empilhamento de volume corrente dos dois ciclos do ventilador, em inglês chamado de “breath-stacking”^{21,22}.

A diferenciação entre o duplo disparo e o disparo reverso com duplo disparo pode ser feita pela avaliação do primeiro ciclo respiratório. No duplo disparo os dois ciclos são disparados pelo paciente, enquanto no disparo reverso com duplo disparo apenas o segundo ciclo é disparado pelo paciente, conforme representado na Figura 3, A e B, respectivamente. Caso a contração muscular no disparo reverso não gere um segundo ciclo respiratório observa-se o padrão representado na Figura 3 C²⁰.

Figura 3 – A: Duplo disparo clássico: os dois ciclos são disparados pelo paciente; B: Disparo reverso com duplo disparo: o primeiro ciclo é disparado pelo ventilador e o segundo pelo paciente; C: Disparo reverso sem duplo disparo: um ciclo controlado gera um esforço muscular (área cinza) que não é capaz de disparar um novo ciclo

A avaliação das curvas de pressão e fluxo também podem auxiliar a detectar autodisparo, porém, para este tipo de assincronia, a avaliação das curvas de pressão esofágica ou atividade elétrica do diafragma ainda são as melhores opções^{3,7}. No autodisparo observa-se que o ciclo respiratório é iniciado sem que haja sinal de esforço do paciente e a frequência respiratória do paciente é maior do que a programada^{4,23}.

As assincronias de fluxo, por sua vez, podem ser detectadas durante a fase inspiratória do ciclo respiratório. O fluxo inspiratório pode ser inferior à necessidade e esforço do paciente – fluxo insuficiente – ou maior que o desejado pelo paciente – fluxo excessivo^{4,24}. As assincronias de fluxo podem ser identificadas pela avaliação da curva de pressão versus tempo, observando-se uma concavidade para cima durante a inspiração, no caso de fluxo insuficiente (Figura 4 A), ou um “overshoot” de pressão no início da inspiração, no caso de fluxo excessivo (Figura 4 B)²⁵.

Figura 4 – Representação das assincronias de fluxo. A: fluxo insuficiente, a seta indica a concavidade para cima durante a inspiração; B: fluxo excessivo, a seta indica o “overshoot” de pressão no início da inspiração

Por fim, as assincronias que ocorrem durante a transição da fase inspiratória para a fase expiratória são classificadas como assincronias de ciclagem. O tempo inspiratório do ventilador pode ser inferior ao tempo inspiratório do paciente – ciclagem precoce – ou superior ao tempo inspiratório do paciente – ciclagem tardia^{4,26}.

A ciclagem precoce pode ser detectada pela avaliação da curva de fluxo versus tempo, na qual se observa um aumento do fluxo expiratório seguido de redução abrupta, no início da fase expiratória, indicando que o paciente ainda estava fazendo esforço inspiratório (Figura 5 A). Esse esforço pode ser capaz de iniciar um novo ciclo e, neste caso, gerar um duplo disparo. A ciclagem tardia, por outro lado, pode ser identificada por um “overshoot” de pressão no final da fase inspiratória (Figura 5 B), indicando relaxamento do diafragma e/ou atividade da musculatura expiratória^{25,27,28}.

Figura 5 – Representação das assincronias de ciclagem. A: ciclagem precoce, as setas indicam o aumento do fluxo expiratório seguido de redução abrupta, no início da fase expiratória (esforço do paciente); B: fluxo excessivo, as setas indicam o “overshoot” de pressão no final da fase inspiratória

Embora a monitorização da pressão esofágica e da atividade elétrica do diafragma ofereçam informações importantes sobre a interação paciente-ventilador, estes são procedimentos invasivos e de alto custo³. Por isso, as curvas de fluxo, pressão e volume na tela do ventilador mecânico são as ferramentas mais indicadas para detecção de assincronia na prática clínica diária²⁹. No entanto, a avaliação das curvas de ventilação ainda é subutilizada por profissionais sem treinamento específico, mesmo tendo pouca associação com o tempo de experiência profissional^{30,31}.

1.2 Fatores causais associados à assincronia

Vários fatores influenciam na interação paciente-ventilador e podem contribuir para o desenvolvimento das assincronias. Esses fatores estão relacionados ao ventilador, ao paciente e à interface entre eles³².

Os fatores relacionados ao ventilador incluem o seu funcionamento e como ele é programado pelos profissionais de saúde. Thille et al.³³, em 2008, observaram que a otimização dos parâmetros ventilatórios, ajustando o nível de pressão de suporte e o tempo inspiratório, diminui o IA em pacientes sob ventilação mecânica prolongada, sem aumentar o trabalho dos músculos respiratórios.

O modo ventilatório programado parece ser outro importante fator determinante da incidência de assincronia. A maioria dos estudos têm mostrado menor incidência de assincronia nos modos em que o nível de suporte ventilatório é ajustado de acordo com o esforço do paciente, como a Ventilação Assistida Ajustada Neuralmente (NAVA), do inglês “Neurally Adjusted Ventilatory Assist”, e a Ventilação Assistida Proporcional (PAV), do inglês “Proportional Assist Ventilation”^{34,35}.

Piquilloud et al.³⁶ observaram que durante a utilização do modo NAVA os pacientes apresentaram melhor sincronia com o ventilador, reduzindo atraso de disparo, esforço perdido, ciclagem tardia e o número total de assincronias, em comparação com a Ventilação com Pressão de Suporte (PSV). Ferreira et al.³⁷ também observaram que o modo NAVA, comparado com PSV, reduz o IA durante o teste de respiração espontânea. Schmidt et al.³⁸ comparam os modos PAV, NAVA e PSV, e sugerem que tanto o modo NAVA quanto PAV melhoram a relação entre a atividade elétrica do diafragma e o volume corrente, o que reduz a hiperinsuflação pulmonar e, conseqüentemente, o disparo ineficaz.

Quanto aos fatores relacionados ao paciente, parece haver influência da condição atual da doença, da terapêutica utilizada e da função pulmonar basal, incluindo função muscular, demanda ventilatória, drive respiratório e mecânica do sistema respiratório³².

Nava et al.³⁹, em 1997, avaliaram a interação paciente-ventilador no modo PSV, comparando grupos de pacientes com diferentes condições pulmonares: Síndrome do

Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), pós-operatório e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A incidência de assincronia foi maior em pacientes com DPOC, sendo que todos os pacientes com complacência aumentada apresentaram esforços perdidos.

Vários outros autores também observaram que pacientes com DPOC apresentam maior incidência de assincronia durante a ventilação mecânica invasiva e consideram que o grau de variabilidade da interação paciente-ventilador pode ser explicado por alterações na mecânica respiratória e na demanda ventilatória^{7,8,40}. Esses achados sugerem que a mecânica respiratória e o tipo de doença de base têm um papel na origem das assincronias.

1.3 Justificativa e hipóteses

A detecção precoce e o uso de estratégias para corrigir as assincronias podem reduzir os danos causados pela ventilação mecânica e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes sob ventilação mecânica. No entanto, a otimização da interação entre o paciente e o ventilador mecânico ainda é um grande desafio na prática clínica.

A detecção de fatores de risco no início da ventilação mecânica pode auxiliar os profissionais de saúde a identificar precocemente pacientes com maior risco de desenvolver assincronia significativa e prevenir ou minimizar sua incidência, no entanto, ainda pouco se sabe sobre esses fatores. A mecânica do sistema respiratório é um dos fatores que acreditamos ter influência sobre o desenvolvimento das assincronias e pode ser facilmente medida em pacientes sob ventilação mecânica. Nossa hipótese principal é que a mecânica do sistema respiratório, medida nas primeiras horas pós-intubação, é um preditor do índice de assincronia paciente-ventilador durante a ventilação mecânica invasiva.

Embora ainda não se saiba se a assincronia é apenas um indicador de gravidade ou um marcador de disfunção em algum sistema, é importante confirmar a relação da assincronia com piores desfechos clínicos em pacientes sob ventilação mecânica. Nesse sentido, nossa hipótese é de que, além do tempo de ventilação e

mortalidade, a assincronia está associada com dias livres de ventilação mecânica e sobrevivência em 28 e 90 dias.

A assincronia tende a ocorrer em “clusters”, mas o impacto deste padrão de ocorrência foi estudado apenas em relação a um único tipo de assincronia, o esforço perdido. O duplo disparo é um tipo de assincronia menos frequente do que o esforço perdido, no entanto, pode ser potencialmente mais lesivo quando resulta em empilhamento de volume corrente. Nós avaliamos a ocorrência de “clusters” de duplo disparo e nossa hipótese é de que ela também tem associação com o desfecho clínico, não apenas considerando sua presença ou ausência, mas também seu tempo de duração.

Nós avaliamos também a detecção de assincronia à beira leito, nossas hipóteses são que os sinais de desconforto respiratório avaliados isoladamente têm baixa acurácia para detecção de assincronia e que a inspeção das curvas de ventilação na tela do ventilador tem boa concordância com software detecção automática.

Os resultados deste estudo irão contribuir para o conhecimento acerca da interação paciente-ventilador e do seu comportamento ao longo da ventilação mecânica em pacientes com diferentes padrões de mecânica respiratória, bem como para o manejo da assincronia na prática clínica, melhorando a qualidade da assistência e a segurança do paciente.

Objetivos

2. Objetivos

2.1 Objetivo primário

- Estimar a associação entre a mecânica do sistema respiratório – complacência estática (C_{est}), resistência de vias aéreas (R_{va}) e pressão positiva no final da expiração intrínseca (PEEPi) – medida nas primeiras 72 horas pós-intubação, com o índice de assincronia paciente-ventilador durante a ventilação mecânica invasiva.

2.2 Objetivos secundários

- Estimar a associação entre o índice de assincronia paciente-ventilador e os dias livres de ventilação mecânica, falha de extubação, traqueostomia e a sobrevivência em 28 e 90 dias;
- Avaliar a ocorrência de agrupamentos (“clusters”) de duplo disparo e sua associação com o desfecho clínico dos pacientes, incluindo tempo de ventilação mecânica, dias livres de ventilação mecânica, tempo de internação e sobrevivência em 28 e 90 dias;
- Avaliar a acurácia do exame clínico à beira leito na detecção de assincronia em comparação com a detecção automática por meio da análise das curvas de ventilação mecânica.

Métodos

3. Métodos

3.1 Delineamento do estudo

Este foi um estudo de coorte prospectivo.

3.2 Local e período de realização do estudo

O estudo foi realizado na UTI Respiratória da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). O período de inclusão de pacientes no estudo foi de setembro de 2016 a julho de 2018.

3.3 Questões éticas

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do InCor-HCFMUSP, conforme parecer número 1.327.840 (Anexo A). O protocolo está cadastrado no site internacional de estudos clínicos clinicaltrials.gov, com o registro NCT02687802.

Como o protocolo não envolveu nenhuma intervenção ou mudanças na rotina de cuidados com os pacientes incluídos no estudo, foi concedida dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.4 População do estudo

Todos os pacientes internados na UTI Respiratória, sob ventilação mecânica invasiva, foram consecutivamente avaliados para inclusão no estudo, conforme critérios de seleção apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios de seleção da amostra**Critérios de Inclusão**

- Ventilação mecânica instituída em até 72 horas
- Previsão de intubação por mais de 24 horas
- Idade ≥ 18 anos

Critérios de Exclusão

- Fístula broncopleurale de alto débito
- Deformidades de caixa torácica ou abdominal que comprometam a acurácia da medida de mecânica respiratória
- Impossibilidade de medida da mecânica respiratória (por exemplo, morte ou transferência para outro hospital antes das medidas de mecânica)
- Traqueostomia prévia

Os critérios de exclusão foram estabelecidos para garantir a precisão e a acurácia das variáveis preditoras principais (mecânica respiratória) e prevenir possíveis dados faltantes. Traqueostomia foi um dos desfechos do estudo, portanto pacientes que já estavam traqueostomizados no momento da triagem foram excluídos do estudo.

3.5 Protocolo de coleta de dados e variáveis analisadas

Diariamente um dos investigadores avaliou os pacientes internados na UTI, conforme formulário de triagem (Apêndice A). Todos os pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão foram incluídos no estudo.

O protocolo de coleta de dados foi dividido em três etapas: basal, seguimento durante a ventilação mecânica e seguimento pós-extubação (Figura 6).

Figura 6 – Visão geral do protocolo de coleta de dados

3.5.1 Etapa basal

Assim que o paciente foi incluído no estudo, foi preenchido o formulário de identificação, com informações contidas no prontuário eletrônico ou relatadas pelo médico responsável, e realizada a medida da mecânica do sistema respiratório (Apêndice B). Todos os dados foram coletados e gerenciados por meio da plataforma eletrônica “Research Electronic Data Capture” (REDCap)⁴¹ alocada no HCFMUSP.

3.5.1.1 Avaliação da mecânica respiratória

A mecânica respiratória foi avaliada por meio das seguintes medidas: Cest, Rva e PEEPi. Para mensuração acurada dessas variáveis o paciente deve estar sedado e não apresentar esforço respiratório⁴². Com o objetivo de garantir a qualidade das medidas, em alguns pacientes, avaliamos o bloqueio neuromuscular utilizando um aparelho de monitorização da atividade nervosa periférica (*SunStim® Peripheral Nerve Stimulator* – Flórida, Estados Unidos).

3.5.1.1.1 Monitorização do bloqueio neuromuscular

A monitorização do bloqueio neuromuscular foi realizada pelo estímulo do nervo ulnar na altura do punho⁴³. Para estimulação, o eletrodo negativo foi colocado ao lado do tendão flexor ulnar do carpo, aproximadamente um centímetro próximo da borda do punho, e o eletrodo positivo dois a três centímetros acima deste (Figura 7).

Figura 7 – Monitorização da transmissão neuromuscular do nervo ulnar

Antes da administração do bloqueador neuromuscular, foi realizada a estimulação do nervo ulnar, no padrão sequência de quatro estímulos (TOF, do inglês “Train-Of-Four”), para identificação da intensidade necessária para desencadear a contração muscular. A estimulação desse nervo causa o movimento de adução do polegar.

Após a administração do bloqueador, foi realizado outro estímulo no padrão TOF. As medidas de mecânica respiratória foram realizadas quando se observou somente uma ou nenhuma contração do músculo adutor do polegar⁴⁴.

3.5.1.1.2 Manobras para medida da mecânica respiratória

As manobras para medida da mecânica respiratória foram realizadas em modo ventilatório controlado a volume, com volume corrente (VC) de 6 ml/kg de peso

predito, onda de fluxo quadrada e fluxo de 0,5 L/s. Foi mantido o valor de PEEP previamente instituído pela equipe clínica e o paciente foi mantido em decúbito ventral semi-elevado durante as manobras. A medida de peso predito foi realizada utilizando as seguintes fórmulas (1)⁴⁵:

$$\begin{aligned} &50 + 2,5 \{[altura(cm) \times 0,394] - 60\}, \text{ para homens} \\ &45,5 + 2,5 \{[altura(cm) \times 0,394] - 60\}, \text{ para mulheres.} \end{aligned} \quad (1)$$

Foi então realizada uma pausa inspiratória de 2 segundos e foram registrados os valores de pressão de pico (P_{Pico}), pressão de platô ($P_{Platô}$) e VC. Para medida da PEEP total foi realizada pausa expiratória ao final da expiração, por 2 segundos. Todas as medidas foram realizadas três vezes, com intervalo de cerca de 1 minuto entre as medidas. O valor utilizado para análise foi a média das três medidas.

As equações utilizadas para o cálculo da Cest (2), Rva (2) e PEEPi (3) foram:

$$Cest = \frac{VC}{P_{platô} - PEEP_{total}} \quad (2)$$

$$Rva = \frac{P_{pico} - P_{platô}}{Fluxo} \quad (3)$$

$$PEEPi = PEEP_{total} - PEEP_{programada} \quad (4)$$

A medida da mecânica do sistema respiratório conforme descrito neste protocolo já era rotineiramente realizada em todos os pacientes sob ventilação mecânica invasiva admitidos na UTI onde foi realizado o estudo.

3.5.2 Acompanhamento durante a ventilação mecânica

Após as manobras para medida da mecânica respiratória, o ventilador mecânico foi conectado à rede local do HCFMUSP, por meio de um servidor de dispositivo externo (*Lantronix*®, Califórnia, Estados Unidos). Em seguida, o sinal das curvas de fluxo, pressão e volume em função do tempo foram capturados continuamente por meio do software *BetterCare*® (Barcelona, Espanha) e armazenados em um computador (Figura 8). Todos os pacientes incluídos no estudo foram ventilados com o ventilador Servo-i® (MAQUET).

Figura 8 – Representação esquemática da estrutura de captura de dados da ventilação mecânica pelo *BetterCare*®

3.5.2.1 Avaliação das curvas de ventilação mecânica pelo *BetterCare*®

O *BetterCare*® é um software capaz de capturar, gravar e analisar sinais de dispositivos médicos, utilizando amostragens de 200 Hz. Os dados do ventilador mecânico foram capturados dividindo-os em blocos de 1 segundo que foram então enviados para o módulo de processamento e unidos em um “buffer” para cada curva

de ventilação (fluxo, pressão e volume). Com esse “buffer” o software é capaz de procurar por diferentes pontos em cada curva.

3.5.2.1.1 Identificação do tipo de disparo do ciclo respiratório

O *BetterCare*® considera que o ciclo respiratório foi disparo pelo paciente se houver diferença maior do que 0,4 cmH₂O entre o ponto em que a pressão de vias aéreas para de cair, durante a expiração, e qualquer valor de pressão até o ponto em que a inclinação da curva de fluxo se altera (Figura 9).

Figura 9 – Análise das curvas de ventilação para detecção do tipo de disparo do ciclo respiratório. A linha tracejada 1 representa o ponto em que a pressão de vias aéreas para de cair, durante a expiração, e a linha tracejada 2 representa o ponto em que a inclinação da curva de fluxo se altera. Considera-se que o ciclo foi disparado pelo paciente se houver diferença maior que 0,4 cmH₂O entre o valor de pressão na linha 1 e qualquer outro valor de pressão até a linha 2.

3.5.2.1.2 Detecção de assincronia pelo *BetterCare*®

As curvas de ventilação são analisadas para detecção de assincronia a cada ciclo respiratório. O software consegue identificar os seguintes tipos de assincronia: esforço perdido, duplo disparo (incluindo o disparo reverso com duplo disparo), ciclagem precoce e ciclagem tardia, conforme definições descritas no Quadro 2 e exemplos apresentados na Figura 10.

Quadro 2 – Definições dos tipos de assincronia pelo *BetterCare*®

Tipo de Assincronia	Definição
Esforço Perdido	Redução abrupta do fluxo expiratório seguida por um aumento abrupto, com desvio da curva de fluxo expiratório $\geq 42\%$ em relação a curva ideal, estimada com base nos ciclos em que não há desvios que poderiam ser um disparo ineficaz ⁴⁶ (Figura 9A).
Duplo disparo	Dois ciclos respiratórios consecutivos separados por um tempo expiratório menor que metade do T_i médio, calculado com base nos últimos 20 T_i (Figura 9B).
Ciclagem Precoce	T_i do ciclo respiratório avaliado é 50% menor que o T_i médio, calculado com base nos últimos 20 T_i (Figura 9C).
Ciclagem Tardia	T_i do ciclo respiratório avaliado é 200% maior que o T_i médio, calculado com base nos últimos 20 T_i (Figura 9D).

T_i , Tempo inspiratório

A Esforço Perdido

B Duplo Disparo

C Ciclagem Precoce

D Ciclagem Tardia

Figura 10 – Exemplos de cada um dos tipos de assincronia detectados pelo *BetterCare*®

O software já foi validado quanto ao algoritmo de detecção de esforço perdido, comparado com a detecção por meio da análise da atividade elétrica do diafragma (sensibilidade: 92%, especificidade: 92%, valor preditivo positivo: 80% e valor preditivo

negativo: 97%)⁴⁶. Também foi validado quanto a identificação do modo ventilatório⁴⁷. Em relação aos demais tipos de assincronia, as definições foram baseadas em cálculos matemáticos previamente utilizados⁸.

A partir da detecção do número de ciclos respiratórios e do número de assincronias foi possível calcular o índice de assincronia (IA), conforme fórmula abaixo (5), para cada intervalo de tempo desejado.

$$\text{Índice de Assincronia} = \frac{\text{número de eventos de assincronia}}{\text{número total de ciclos} + \text{número de esforços perdidos}} \times 100 \quad (5)$$

Foi calculado o índice de assincronia somando-se todos os tipos de assincronia e os índices de assincronia para cada tipo de assincronia individualmente.

3.5.2.1.3 Detecção de “clusters” de duplo disparo

Para detecção dos “clusters” de duplo disparo, foi computado o número de eventos de duplo disparo em períodos de 30 segundos. Em seguida, este sinal foi suavizado utilizando média móvel de seis períodos de 30 segundos, correspondendo então a períodos de 3 minutos, conforme proposto por Vaporidi et al.¹¹. Nós definimos como “cluster” de duplo disparo período de tempo que contém pelo menos seis eventos de duplo disparo por período de 3 minutos, equivalente a IA de 10% se assumirmos frequência respiratória média de 20 respirações por minutos, como proposto por de Haro et al.¹² (Figura 11).

Figura 11 – Representação da definição de “cluster” de duplo disparo. A linha azul representa o número de eventos de duplo disparo em períodos de 30 segundos e a linha vermelha contínua representa o número de eventos suavizados com média móvel de seis. A linha vermelha tracejada representa o limite de seis eventos de duplo disparo em um período de três minutos.

Foram computados o número de “clusters” por paciente, a duração mediana dos “clusters” e o seu poder, isto é, o número de eventos por “cluster”.

3.5.2.2 Avaliação da interação paciente-ventilador à beira leito

A partir do dia em que foi desligada a infusão contínua de bloqueador neuromuscular, foi iniciada a avaliação diária do paciente à beira leito, conforme formulário de avaliação da interação paciente-ventilador (Apêndice C).

A avaliação à beira leito foi realizada diariamente por um dos pesquisadores durante 5 minutos. Foram registrados: nível de sedação, segundo a escala “Richmond Agitation and Sedation Scale” – RASS (Anexo B); nível de dor, segundo a escala “Behavioral Pain Scale” – BPS (Anexo C); presença de Delírio, segundo o instrumento “Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit” – CAM-ICU (Anexo D); sinais clínicos de desconforto respiratório (Quadro 3) e a percepção de assincronia significativa pela inspeção visual das curvas de fluxo, pressão e volume na tela do ventilador mecânico.

Quadro 3 – Sinais clínicos de desconforto respiratório

- Taquipneia (frequência respiratória > 20 respirações por minuto)
- Uso de musculatura acessória
- Padrão paradoxal
- Tiragem subdiafragmática/expiração ativa
- Tiragem intercostal ou supraclavicular
- Taquicardia
- Dessaturação (saturação periférica de oxigênio < 89%)
- Sudorese

FONTE: Adaptado de Pierson 2011³²

Foram registrados diariamente também: relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2), “Sequential Organ Failure Assessment” (SOFA) e o tipo de sistema de umidificação (sistema aquecido ou trocador de calor e umidade). Os pacientes foram avaliados diariamente até a data de extubação, ou óbito, ou transferência para outra UTI, ou traqueostomia, ou 28 dias de ventilação mecânica invasiva.

Os profissionais envolvidos nos cuidados dos pacientes não tinham informações sobre a incidência de assincronia avaliada pelos investigadores ou pelo *BetterCare*[®].

3.5.3 Acompanhamento pós-extubação

Após extubação, os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar, coletando-se tempo de ventilação mecânica, uso de ventilação não-invasiva pós-extubação, falha de extubação (reintubação em até 48 horas após extubação⁴), traqueostomia e tempo de internação na UTI e hospitalar, conforme formulário de acompanhamento (Apêndice D).

As principais variáveis coletadas em cada etapa do protocolo estão descritas no Quadro 4.

Quadro 4 – Lista das principais variáveis coletadas em cada etapa do protocolo

	Basal	Acompanhamento durante a VM	Acomanhamento pós-extubação
Dados demográficos	X		
Altura	X		
Peso	X		
Causa da admissão na UTI	X		
Comorbidades	X		
SAPS 3	X		
Causa da intubação	X		
Crítérios de SDRA	X		
Complacência estática	X		
Resistência de vias aéreas	X		
PEEP intrínseca	X		
PaO ₂ /FiO ₂	X	X	
Nível de sedação (RASS)		X	
Delírio		X	
Nível de dor (BPS)		X	
SOFA		X	
Sistema de umidificação		X	
Percepção visual de assincronia na tela do ventilador mecânico		X	
Sinais clínicos de desconforto respiratório		X	
Duração da VM			X
Uso de VNI pós extubação			
Falha de extubação			X
Traqueostomia			X
Tempo internação (UTI e hospitalar)			X
Mortalidade			X

VM, Ventilação Mecânica; UTI, Unidade Terapia Intensiva; SAPS3, “Simplified Acute Physiology Score 3”; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; PEEP, Pressão positiva expiratória final; PaO₂/FiO₂, Relação entre a pressão arterial de oxigênio a fração inspirada de oxigênio; RASS, “Richmond Agitation and Sedation Scale”; SOFA, “Sequential Organ Failure Assessment”; VNI, Ventilação Não Invasiva.

3.6 Financiamento

O projeto recebeu financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), conforme processo 2015/122.19-4. Com período de vigência de fevereiro de 2016 a outubro de 2018.

3.7 Análise estatística

3.7.1 Estatística descritiva

Variáveis numéricas com distribuição normal estão apresentadas com média e desvio padrão, e variáveis numéricas com distribuição não-normal, como mediana e intervalo interquartil (IQ). Para avaliação da normalidade foi utilizado o teste Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas estão apresentadas como proporções e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Consideramos $p \leq 0,05$ como estatisticamente significativo. Os dados foram analisados no programa de estatística R versão 3.4.3 (www.r-project.org).

3.7.2 Desfecho primário: Índice de Assincronia (IA)

O IA foi tratado de três maneiras distintas: IA durante toda ventilação mecânica, IA durante a ventilação controlada e IA durante a ventilação assistida/espontânea.

Utilizamos uma hora de gravação contínua como a unidade básica de análise, conforme previamente descrito por Blanch et al.⁵. Como o *BetterCare*® identifica se cada ciclo respiratório foi disparado pelo paciente ou pelo ventilador. Foi definida cada hora de ventilação mecânica como assistida/espontânea se mais de 50% dos ciclos dessa hora foram disparados pelo paciente, em seguida, foram computados os IA descritos no Quadro 5.

Quadro 5 – Definições dos Índices de Assincronia (IA) computados

Índice	Definição
IA_{TOTAL}	Índice de assincronia de todas as horas de ventilação mecânica registradas.
IA_{CONTROLADO}	Índice de assincronia de todas horas de ventilação mecânica controlada (horas em que até 50% dos ciclos respiratórios foram disparados pelo ventilador).
IA_{ASSISTIDO}	Índice de assincronia de todas horas de ventilação mecânica assistida (horas em que mais de 50% dos ciclos respiratórios foram disparados pelo paciente).

Para avaliar associação da mecânica respiratória com o índice de assincronia, sendo este uma variável contínua, foram utilizadas Análises de Regressão Linear, Simples e Múltipla. Todos os ajustes dos modelos foram feitos pelo método “stepwise forward”.

Além disso, o IA também foi avaliado como variável categórica, dicotomizado em $IA < 10\%$ e $IA \geq 10\%$, este último sendo considerado como alta incidência de assincronia, conforme previamente descrito. Para estas avaliações foram utilizadas Análises de Regressão Logística, Simples e Múltipla.

3.7.3 Desfechos secundários

3.7.3.1 Desfechos clínicos

A avaliação do impacto da assincronia sobre os desfechos clínicos foi feita por meio de comparações entre pacientes com $IA < 10\%$ e $IA \geq 10\%$. Para comparações entre medianas foi utilizado o teste de Mann-Whitney e para comparações entre proporções foram utilizados os testes Exato de Fisher ou Qui-Quadrado.

O número de dias livres de ventilação mecânica em 28 dias foi computado, atribuindo-se valor zero para os pacientes que morreram sob ventilação mecânica ou

que passaram 28 dias ou mais sob ventilação mecânica. Considerou-se como um dia livre 24 horas contínuas fora do suporte ventilatório invasivo⁴⁸.

Para avaliação da sobrevivência em 28 e 90 dias foram construídas curvas de Kaplan-Meier, com censura à direita para os pacientes que receberam alta antes de 28 dias, e a comparação primária entre pacientes com $IA < 10\%$ e $IA \geq 10\%$ foi baseada no teste Log-rank. Também foram desenvolvidos Modelos de Risco Proporcional de Cox, ajustados para potenciais confundidores, como tempo de ventilação mecânica e SAPS3.

3.7.3.2 “Clusters” de duplo disparo

Os “clusters” de duplo disparo foram estudados de duas formas: na análise primária, foi avaliada a associação entre a presença de pelo menos um “cluster” de duplo disparo com os desfechos clínicos e, na análise secundária, foi explorada a associação da duração dos “clusters” com os desfechos.

Para a análise secundária, os pacientes que apresentaram pelo menos um “cluster” de duplo disparo foram divididos em dois grupos: pacientes com curta duração de “cluster” e pacientes com longa duração de “cluster”. O ponto de corte foi determinado por análise de curva ROC (“Receiver Operating Characteristic”) entre tempo de duração de “clusters” e mortalidade hospitalar.

Para avaliação da associação da duração dos “clusters” de duplo disparo com os desfechos clínicos, além das análises univariadas, foram utilizadas Análises de Regressão Logística Múltipla e Modelos de Risco Proporcional de Cox, ajustados para o tempo de ventilação mecânica e SAPS3.

3.7.3.3 Avaliação de assincronia à beira leito

Para avaliar a acurácia e a performance dos sinais clínicos de desconforto respiratório na detecção de assincronia em comparação com a detecção automática do índice de assincronia $< 10\%$ ou $\geq 10\%$ computado pelo *BetterCare*[®], dentro do mesmo intervalo de tempo, foram utilizadas fórmulas padronizadas para medida da

Acurácia, Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN), com seus respectivos IC95%^{49,50}.

Para análise de concordância entre a percepção de assincronia por meio da inspeção das curvas de ventilação na tela do ventilador com o índice de assincronia $< 10\%$ ou $\geq 10\%$ computado pelo *BetterCare*[®] foi utilizada estatística Kappa de Cohen⁵¹.

3.7.4 Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado para a criação de um modelo de regressão linear múltipla, utilizando o software G*Power 3.1.9.2 (gpower.hhu.de/). Como não havia dados na literatura sobre a associação entre mecânica respiratória e o IA, para podermos detectar associação com R^2 tão baixo quanto 0,10, o tamanho do efeito foi calculado em 0,11. Considerando $\alpha = 0,05$ e poder $(1-\beta) = 0,8$, para testarmos a relação de três variáveis preditoras (Cest, Rva e PEEPi), em um total de até oito variáveis, com o IA, o tamanho da amostra calculado foi de 103 pacientes.

3.8 Disseminação científica

O protocolo de estudo encontra-se publicado na revista “British Medical Journal” Open (BMJ Open)⁵².

Resultados parciais do estudo foram apresentados e premiados nas conferências internacionais: “American Thoracic Society International Conference 2018”⁵³ e “American Thoracic Society International Conference 2019”⁵⁴.

Os resultados finais do objetivo primário já foram submetidos para publicação e os resultados dos objetivos secundários estão em fase de análises para elaboração de artigos científicos.

Resultados

4. Resultados

4.1 População do estudo

Entre setembro de 2016 e julho de 2018, 125 pacientes foram admitidos sob ventilação mecânica invasiva na UTI Respiratória do InCor-HCFUMSP, dos quais 103 foram incluídos no estudo, conforme fluxograma da amostra (Figura 12).

Figura 12 – Fluxograma da amostra

As características demográficas e clínicas e as medidas respiratórias basais da população incluída no estudo estão sumarizadas na Tabela 1. A idade média foi de 59 anos e as principais causas de intubação foram rebaixamento do nível de

consciência e pneumonia. A amostra possuía alto escore de gravidade na admissão na UTI e 17% dos pacientes preenchiam os critérios de SDRA no momento da inclusão do estudo.

Tabela 1 – Características da amostra (n=103)

Idade, anos	59 ± 17
Sexo masculino	55 (53%)
IMC, kg/m ²	25 ± 8
SAPS 3	68 ± 18
Principal causa da intubação	
Rebaixamento do nível de consciência	21 (21%)
Pneumonia	19 (19%)
Sepse (não respiratória)	10 (10%)
Doença intersticial pulmonar	9 (9%)
DPOC exacerbada	7 (7%)
Outras	37 (36%)
Critérios de SDRA	17 (17%)
Índice de comorbidades de Charlson	1 (0 – 3)
Tabagismo	20 (19%)
Anos-maço	40 (30 – 54)
Medidas respiratórias basais	
VC, mL/kg peso predito	6 (5,9 – 6,1)
PaO ₂ /FiO ₂	198 (124 – 283)
PaCO ₂	46 (36 – 56)
pH arterial	7,3 (7,2 – 7,4)
Cest, ml/cmH ₂ O	38 (30 – 57)
Rva, cmH ₂ O/L/s	14 (10 – 19)
PEEPi, cmH ₂ O	0 (0 – 1)

IMC, Índice de Massa Corpórea; SAPS3, “Simplified Acute Physiology Score 3”; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; VC, Volume Corrente; PaO₂/FiO₂, Relação entre a pressão arterial de oxigênio a fração inspirada de oxigênio; PaCO₂, pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial; Cest, Complacência estática; Rva, Resistência de vias aéreas; PEEPi, Pressão positiva expiratória final intrínseca

Os desfechos clínicos da amostra estão apresentados na Tabela 2. A amostra apresentou mediana da duração da ventilação mecânica de 6 dias e alta taxa de mortalidade hospitalar.

Tabela 2 – Desfechos clínicos da amostra (n=103)

Duração da VM, dias	6 (3 – 11)
Dias livres de VM em 28 dias	16 (0 – 23)
Duração da VM nos pacientes que sobreviveram, dias	7 (4 – 12)
Traqueostomia	11 (11%)
Falha de extubação	8 (13%*)
Uso de VNI após extubação	53 (83%*)
Tempo de internação na UTI, dias	10 (7 – 15)
Readmissão na UTI	7 (12% [†])
Tempo de internação hospitalar, dias	21(12 – 36)
Mortalidade	
UTI	46 (45%)
Hospital	56 (54%)

VM, ventilação mecânica; NIV, ventilação não invasiva; UTI, unidade de terapia intensiva

* % dos pacientes extubados (n=64); [†] % dos pacientes que receberam alta da UTI (n=57)

4.2 Incidência e tipos de assincronia

Foram analisadas 11.881 horas de ventilação mecânica, correspondendo a mediana de 86% do tempo total que os pacientes receberam ventilação mecânica após inclusão no estudo. A mediana do IA em todo tempo de ventilação mecânica foi de 5,1% (IQ: 2,6-8,7) e os tipos de assincronia mais comuns foram esforço perdido (2,6% [IQ: 1,2-5]) e duplo disparo (1,3% [IQ: 0,5-2,4]), conforme observado na Figura 13.

O IA foi maior durante a ventilação assistida, $IA_{ASSISTIDO} = 5,4\%$ (IQ: 2,9-9,1), que durante a ventilação controlada, $IA_{CONTROLADO} = 5,4\%$ (IQ: 2,9-9,1). Duplo disparo foi o tipo de assincronia mais frequente durante a ventilação controlada, enquanto esforço perdido foi o tipo mais frequente durante a ventilação assistida (Figura 14).

Figura 13 – Índice de assincronia durante todo o período de ventilação mecânica (IA_{TOTAL}) e tipos de assincronia

Figura 14 – Comparação entre os índices de assincronia durante ventilação controlada e assistida. A: Todos os tipos de assincronia; B: Esforço perdido (cinza escuro) e duplo disparo (cinza claro)

4.3 Preditores de assincronia

Ao analisarmos o IA como variável contínua, nenhuma das características basais, incluindo as medidas de mecânica respiratória, apresentou associação com o IA_{TOTAL} (Tabela 3) e apenas o SAPS 3, no modelo univariado, foi preditor do AI_{ASSISTIDO} (Figuras 15– 18).

Tabela 3 – Preditores de assincronia durante todo o período de ventilação mecânica (IA_{TOTAL}) (n=103)

	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	β	R ²	p	β	R ² ajustado	p
Idade, anos	-0,001	<0,01	0,98	-	-	-
SAPS 3	0,05	0,02	0,08	0,04	0,05	0,18
SDRA	-2,10	0,02	0,12	-1,77	0,05	0,21
DPOC	-0,44	<0,01	0,81	-	-	-
Cest, ml/cmH ₂ O	0,01	<0,01	0,86	-	-	-
Rva, cmH ₂ O/L/s	-0,06	0,01	0,32	-0,03	0,05	0,61
PEEPi, cmH ₂ O	-0,0002	<0,01	1,00	-	-	-

SAPS3, *Simplified Acute Physiology Score 3*; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; Cest, Complacência estática; Rva, Resistência de vias aéreas; PEEPi, Pressão positiva expiratória final intrínseca

Figura 15 – Relação do índice de assincronia durante a ventilação assistida (IA_{ASSISTIDO}) com o “Simplified Acute Physiology Score 3” (SAPS 3)

Figura 16 – Relação do índice de assincronia durante a ventilação assistida (IA_{ASSISTIDO}) com a complacência estática basal

Figura 17 – Relação do Índice de assincronia durante a ventilação assistida ($IA_{ASSISTIDO}$) com a resistência de vias aéreas basal

Figura 18 – Relação do Índice de assincronia durante a ventilação assistida ($IA_{ASSISTIDO}$) com a PEEP intrínseca basal

Nós também avaliamos o IA como variável dicotômica. Em um modelo multivariado, ajustado para SAPS 3 e Rva, o nível de PEEPi foi preditor de $IA_{TOTAL} \geq 10\%$ (Tabela 4) e apenas o SAPS 3 foi preditor de $IA_{ASSISTIDO} \geq 10\%$ (Tabela 5).

Tabela 4 – Preditores de $IA_{TOTAL} \geq 10\%$ (n=103)

	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Idade, anos	1,01	0,98-1,05	0,35	-	-	-
SAPS 3	1,02	1,00-1,05	0,10	1,02	0,99-1,06	0,12
SDRA	0,54	0,11-2,60	0,42	-	-	-
DPOC	0,53	0,06-4,49	0,53	-	-	-
Cest, ml/cmH ₂ O	1,00	0,98-1,03	0,76	-	-	-
Rva, cmH ₂ O/L/s	0,97	0,90-1,04	0,31	0,92	0,83-1,01	0,06
PEEPi, cmH ₂ O	1,12	0,88-1,43	0,37	1,12	1,02-2,25	0,04

IA_{TOTAL} , índice de assincronia durante toda ventilação mecânica; SAPS3, “Simplified Acute Physiology Score 3”; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; Cest, Complacência estática; Rva, Resistência de vias aéreas; PEEPi, Pressão positiva expiratória final intrínseca; OR, “Odds Ratio”; IC95%, Intervalo de Confiança de 95%

Tabela 5 – Preditores de $IA_{ASSISTIDO} \geq 10\%$ (n=103)

	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Idade, anos	1,01	0,98-1,04	0,36	-	-	-
SAPS 3	1,03	1,00-1,06	0,03	1,03	1,00-1,06	0,05
SDRA	0,76	0,20-2,91	0,68	-	-	-
DPOC	0,43	0,05-3,67	0,40	-	-	-
Cest, ml/cmH ₂ O	1,00	0,98-1,03	0,94	-	-	-
Rva, cmH ₂ O/L/s	0,98	0,92-1,04	0,45	0,95	0,87-1,04	0,24
PEEPi, cmH ₂ O	1,09	0,86-1,39	0,48	1,33	0,92-1,92	0,13

$IA_{ASSISTIDO}$, índice de assincronia durante a ventilação assistida; SAPS3, “Simplified Acute Physiology Score 3”; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; Cest, Complacência estática; Rva, Resistência de vias aéreas; PEEPi, Pressão positiva expiratória final intrínseca; OR, “Odds Ratio”; IC95%, Intervalo de Confiança de 95%

4.4 Impacto do IA sobre os desfechos clínicos

Não houve diferença do tempo de ventilação mecânica, dias livres de ventilação mecânica em 28 dias, taxa de traqueostomia, tempo de internação na UTI e hospitalar e mortalidade comparando pacientes com alta versus baixa incidência de assincronia, tanto para o IA_{TOTAL} quanto para o IA_{ASSISTIDO} (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 – Desfechos clínicos dos pacientes com IA_{TOTAL} < 10% versus ≥ 10% (n=103)

	IA _{TOTAL} < 10% (n=84)	IA _{TOTAL} ≥ 10% (n=19)	p
Duração da VM, dias	7 (3 – 11)	5 (2 – 10)	0,34
Dias livres de VM em 28 dias	16 (0 – 22)	9 (0 – 24)	0,95
Duração da VM em pacientes que sobreviveram, dias	10 (4 -14)	5 (2 -9)	0,14
Traqueostomia	8 (10%)	3 (16%)	0,42
Falha de extubação	5 (10% [†])	3 (23% [†])	0,34
Tempo de internação na UTI, dias	10 (7 – 15)	12 (6 – 20)	0,67
Tempo de internação hospitalar, dias	21 (12 – 37)	24 (13 – 34)	0,99
Mortalidade			
UTI	36 (43%)	10 (53%)	0,46
Hospital	45 (54%)	11 (58%)	0,80

IA_{TOTAL}, índice de assincronia durante toda ventilação mecânica; VM, ventilação mecânica; UTI, unidade de terapia intensiva

[†] % dos pacientes extubados (n=64)

Sessenta e quatro paciente foram extubados durante o período de estudo e a taxa de falha de extubação foi maior em pacientes com IA_{ASSISTIDO} ≥ 10% (Tabela 7).

Tabela 7 – Desfechos clínicos dos pacientes com $IA_{ASSISTIDO} < 10\%$ versus $\geq 10\%$ (n=103)

	$IA_{ASSISTIDO} < 10\%$ (n=81)	$IA_{ASSISTIDO} \geq 10\%$ (n=22)	p
Duração da VM, dias	6 (3 – 11)	5 (2 – 10)	0,36
Dias livres de VM	16 (0 – 22)	6 (0 – 23)	0,82
Duração da VM em pacientes que sobreviveram, dias	10 (4 – 14)	5 (2 -11)	0,22
Traqueostomia	8 (10%)	3 (14%)	0,70
Falha de extubação	3 (6% [†])	5 (33% [†])	0,01
Tempo de internação na UTI, dias	10 (7 – 15)	10 (6 – 19)	0,87
Tempo de internação hospitalar, dias	22 (3 – 38)	20 (11 – 31)	0,51
Mortalidade			
UTI	34 (42%)	12 (55%)	0.339
Hospital	43 (53%)	13 (59%)	0.639

$IA_{ASSISTIDO}$, índice de assincronia durante ventilação assistida; VM, ventilação mecânica; UTI, unidade de terapia intensiva

[†] % dos pacientes extubados (n=64)

O $IA_{ASSISTIDO}$ não foi preditor de mortalidade. No modelo multivariado, apenas SAPS3 e tempo de ventilação mecânica foram preditores de mortalidade (Tabela 8).

Tabela 8 – Preditores de mortalidade hospitalar (n=103)

	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Idade, anos	1,03	1,01-1,06	0,01	1,03	1,00-1,06	0,10
SAPS 3	1,04	1,02-1,07	<0,01	1,04	1,01-1,07	0,02
SDRA	1,67	0,57-4,92	0,35	1,94	0,56-6,76	0,30
Tempo de VM, dias	1,14	1,04-1,25	<0,01	1,13	1,02-1,26	0,02
$IA_{ASSISTIDO}$	0,97	0,91-1,03	0,35	0,95	0,88-1,03	0,20

SAPS3, “Simplified Acute Physiology Score 3”; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo; VM, ventilação mecânica; $IA_{ASSISTIDO}$, índice de assincronia durante ventilação assistida; OR, “odds ratio”; IC95%, intervalo de confiança de 95%

Comparando pacientes com alta versus baixa incidência de assincronia, também não houve associação da sobrevivência em 28 e 90 dias com o IA_{TOTAL} (Log-rank p de 0,7 e 0,9, respectivamente) ou o $IA_{ASSISTIDO}$ (Figuras 19 e 20).

Figura 19 – Curvas de sobrevivência em 28 dias de paciente com $IA_{ASSISTIDO} < 10\%$ versus $\geq 10\%$

	Número de pacientes em risco						
IA _{ASSISTIDO} < 10%	81	45	20	9	6	4	3
IA _{ASSISTIDO} ≥ 10%	22	11	4	4	1	1	0

Figura 20 – Curvas de sobrevivência em 90 dias de paciente com IA_{ASSISTIDO} < 10% versus ≥ 10%

4.5 “Clusters” de duplo disparo

Noventa pacientes (87%) apresentaram pelo menos um evento de “cluster” de duplo disparo. A mediana do número de “clusters” por paciente foi de 19 (IQ: 6 – 41), com mediana de duração de 8 minutos (6 – 12) e mediana de 20 (IQ: 15 – 27) eventos por “cluster”. As características dos pacientes que apresentaram “clusters” estão apresentadas na Tabela 9. Apenas a principal causa da intubação apresentou diferença estatisticamente significativa em comparação com pacientes que não apresentaram “clusters”.

Tabela 9 – Características basais dos pacientes com e sem “clusters” de duplo disparo (n=103)

	Pacientes com “cluster” (n = 90)	Pacientes sem “cluster” (n= 13)	p
Idade, anos	58±17	67±17	0,09
Sexo masculino	51 (57%)	4 (31%)	0,14
IMC, kg/m ²	27±9	26±5	0,26
SAPS 3	68±18	67±16	0,88
Principal causa da intubação			0,04
Rebaixamento do nível de consciência	20 (22%)	1 (8%)	
Pneumonia	18 (20%)	1 (8%)	
Sepse (não respiratória)	8 (9%)	2 (15%)	
Doença intersticial pulmonar	6 (7%)	3 (23%)	
DPOC exacerbada	5 (6%)	2 (15%)	
Edema agudo de pulmão	3 (3%)	3 (23%)	
Outra	30 (33%)	1 (8%)	
Crítérios de SDRA	14 (16%)	3 (23%)	0,45
Índice de Charlson	1 (0 – 4)	1 (1 – 2)	0,50
Tabagismo	17 (19%)	3 (23%)	0,92
Medidas respiratórias basais			
VC, mL/kg peso predito	6 (5,9 – 6,1)	6 (5,9 – 6,1)	0,73
PaO ₂ /FiO ₂	203 (124 – 283)	175 (134 – 275)	1,00
PaCO ₂	44 (37 – 57)	50 (35 – 54)	0,96
pH arterial	7,3 (7,2 – 7,4)	7,3 (7,2 – 7,4)	0,20
Cest, ml/cmH ₂ O	39 (31 – 58)	32 (21 – 49)	0,10
Rva, cmH ₂ O/L/s	14 (11 – 19)	14 (9 – 18)	0,68
PEEPi, cmH ₂ O	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0,48

IMC, Índice de Massa Corpórea; SAPS3, “Simplified Acute Physiology Score 3”; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; VC, Volume Corrente; PaO₂/FiO₂, Relação entre a pressão arterial de oxigênio a fração inspirada de oxigênio; PaCO₂, pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial; Cest, Complacência estática; Rva, Resistência de vias aéreas; PEEPi, Pressão positiva expiratória final intrínseca

A duração da ventilação mecânica e o tempo de internação na UTI foi maior nos pacientes que apresentaram pelo menos um “cluster” de duplo disparo do que nos pacientes que não apresentaram nenhum “cluster” (Tabela 10).

Tabela 10 – Desfechos clínicos dos pacientes com e sem “clusters” de duplo disparo (n=103)

	Pacientes com “clusters” (n = 90)	Pacientes sem “clusters” (n= 13)	p
Duração da VM, dias	7 (4 – 11)	2 (2 – 3)	<0.01
Duração da VM em pacientes que sobreviveram, dias	6 (3 – 8)	2 (2 – 2)	0.05
Dias livres de VM em 28 dias	16 (0 – 22)	0 (0 – 25)	0.64
Traqueostomia	11 (12%)	0 (0%)	0.35
Falha de extubação	8 (14% [†])	0 (0% [†])	1.00
Tempo de internação na UTI, dias	11 (7 – 16)	5 (2 – 8)	<0.01
Tempo de internação hospitalar, dias	21 (12 – 38)	24 (9 – 33)	0.558
Mortalidade			
UTI	38 (42%)	8 (62%)	0.24
Hospital	46 (51%)	10 (77%)	0.14

VM, ventilação mecânica; UTI, unidade de terapia intensiva

[†] % dos pacientes extubados

Baseado na análise da curva ROC, nós definimos longa duração de “clusters” de duplo disparo como duração de “clusters” cumulativa ≥ 12 horas, com área sob a curva de 0,6 e IC95%: 0,5 – 0,7 (Figura 21). Exemplos de pacientes com curta e longa duração de “clusters” de duplo disparo são apresentados na Figura 22.

Figura 21 – Análise da curva ROC para definir ponto de corte para longa duração de “clusters”

Figura 22 – Exemplos de pacientes representativos com curta e longa duração de “clusters” de duplo disparo (linha tracejada representa o limite de seis eventos de duplo disparo em períodos de três minutos)

Trinta e três pacientes tiveram longa duração de “clusters” de duplo disparo, correspondendo a 37% dos pacientes com pelo menos um “cluster” de duplo disparo e 32% de todos os pacientes sob ventilação mecânica incluídos no estudo.

Longa duração de “clusters” de duplo disparo foi associada com maior duração da ventilação mecânica, menor número de dias livre de ventilação mecânica em 28 dias, maior tempo de internação na UTI e maior mortalidade na UTI e hospitalar (Tabela 11). Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de falha de extubação e tempo de internação hospitalar.

Tabela 11 – Desfechos clínicos dos pacientes com curta (< 12 h) e longa ($\geq$ 12 h) duração de “cluster” de duplo disparo (n=90)

	Curta duração de “clusters” (n = 57)	Longa duração de “clusters” (n= 33)	p
Duração da VM, dias	6 (3 – 9)	11 (7 – 14)	< 0.01
Duração da VM em pacientes que sobreviveram, dias	5 (2 – 8)	11 (7 – 14)	< 0.01
Dias livres de VM	21 (5 – 24)	1 (0 – 16)	< 0.01
Traqueostomia	7 (12%)	4 (12%)	1.00
Falha de extubação	4 (10% [†])	4 (21% [†])	0.42
Tempo de internação na UTI, dias	9 (7 – 15)	13 (10 – 22)	0.02
Tempo de internação hospitalar, dias	21 (13 – 41)	25 (12 – 34)	0.94
Mortalidade			
UTI	16 (28%)	22 (67%)	< 0.01
Hospital	22 (39%)	24 (73%)	< 0.01

VM, ventilação mecânica; UTI, unidade de terapia intensiva

[†] % dos pacientes extubados

Longa duração de “clusters” de duplo disparo é um preditor de mortalidade na UTI e hospitalar e está associado com menor sobrevivência em 28 e 90 dias (Tabela 12 e Figuras 23 e 24). Considerando potenciais variáveis de confusão, todas análises foram ajustadas para tempo de ventilação mecânica e SAPS3. Após ajuste, longa duração de “clusters” ainda foi preditor mortalidade na UTI e menor sobrevivência em 28 e 90 dias.

Tabela 12 – Preditores de mortalidade na UTI e hospitalar incluindo a duração de “clusters” de duplo disparo

	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Mortalidade na UTI						
SAPS 3	1,03	1,01-1,06	0,01	1,03	1-1,06	0,04
Duração da VM, dias	1,18	1,07-1,31	< 0,01	1,12	1-1,24	0,04
Longa duração de “clusters” de duplo disparo (≥12h)	5,12	2,03-12,94	< 0,01	3,24	1,16-9,06	0,02
Mortalidade hospitalar						
SAPS 3	1,04	1,02-1,07	< 0,01	1,04	1,01-1,07	0,01
Duração da VM, dias	1,23	1,1-1,37	< 0,01	1,16	1,03-1,31	0,01
Longa duração de “clusters” de duplo disparo (≥12h)	4,24	1,67-10,79	0,02	2,3	0,78-6,77	0,13

SAPS3, “Simplified Acute Physiology Score 3”; VM, ventilação mecânica; OR, “odds ratio”; IC95%, intervalo de confiança de 95%.

Figura 23 – Curvas de sobrevivência em 28 dias de pacientes com curta versus longa duração de “clusters” de duplo disparo

Figura 24 – Curvas de sobrevivência em 90 dias de pacientes com curta versus longa duração de “clusters” de duplo disparo

4.6 Detecção de assincronia à beira leito

Foi realizada avaliação de assincronia à beira leito em um total de 429 dias de ventilação mecânica em 89 pacientes, com mediana de 4 dias (2-7) de ventilação mecânica por paciente. Em 79 (18%) dias de ventilação mecânica os pacientes apresentaram $IA \geq 10\%$ no momento da avaliação à beira leito.

Os sinais clínicos de desconforto respiratório avaliados isoladamente apresentaram acurácia moderada, sensibilidade e VPP baixos e especificidade e VPN moderados a altos (Tabela 13).

Tabela 13 – Acurácia e a performance dos sinais clínicos de desconforto respiratório na detecção de assincronia em comparação com a detecção automática por meio da análise das curvas de ventilação mecânica

	Acurácia (%)	Sensib. (%)	Especif. (%)	VPP (%)	VPN (%)
Taquipneia	52(47-56)	44(33-56)	53(48-58)	18(13-24)	81(75-86)
Uso de musculatura acessória	71(66-75)	19(11-29)	83(78-86)	20(11-30)	82(77-86)
Padrão paradoxal	79(74-82)	5(1-12)	95(92-97)	19(5-42)	82(78-85)
Tiragem subdiafragmática/ Expiração ativa	58(53-63)	24(15-35)	66(60-71)	14(8-21)	79(74-84)
Tiragem intercostal ou supraclavicular	79(75-83)	3(0-9)	96(93-98)	12(2-38)	81(77-85)
Taquicardia	63(58-68)	19(11-29)	73(68-77)	14(8-21)	80(75-84)
Dessaturação	72(67-76)	6(2-14)	87(83-90)	10(3-21)	80(76-84)
Sudorese	81(77-84)	0(0-5)	99(98-100)	0(0-71)	81(77-85)

Sensib., Sensibilidade; Especif., Especificidade; VPP, Valor preditivo positivo; VPN Valor preditivo negativo

Dados apresentados como porcentagem e intercalo de confiança de 95%

A detecção de assincronia considerada significativa por meio da inspeção das curvas de ventilação mecânica apresentou concordância fraca com o IA diário $\geq 10\%$ detectado automaticamente pelo software utilizado. Avaliando-se o $IA \geq 10\%$ no

mesmo intervalo de tempo, observou-se concordância regular para o esforço perdido e moderada para o duplo disparo (Tabela 14).

Tabela 14 – Concordância entre a detecção de assincronia considerada clinicamente significativa por meio da inspeção das curvas de ventilação na tela do ventilador e a detecção automática de IA $\geq 10\%$ por software específico

	Coeficiente de Kappa	IC95%	p
IA no mesmo intervalo de tempo			
Esforço Perdido	0,4	0,3-0,5	<0,01
Duplo Disparo	0,5	0,4-0,7	<0,01
IA diário			
Esforço Perdido	0,3	0,2-0,4	<0,01
Duplo Disparo	0,3	0,1-0,5	<0,01

IC95%, Intervalo de confiança de 95%

Discussão

5. Discussão

A assincronia paciente-ventilador ocorreu em todos os 103 pacientes em ventilação mecânica invasiva incluídos neste estudo de coorte prospectivo. Avaliando todo o período de ventilação mecânica após inclusão no estudo, observamos que a assincronia pode ocorrer ao longo de qualquer período da ventilação, porém foi mais comum durante a ventilação assistida e tendeu a ocorrer em “clusters”.

Nossos principais achados foram: (1) o tipo de assincronia mais comum durante a ventilação controlada é o duplo disparo, enquanto esforço perdido é o mais comum durante a ventilação assistida; (2) SAPS3 e PEEPi medida nas primeiras horas após a intubação são preditores de alta incidência de assincronia; (3) $IA \geq 10\%$ durante a ventilação assistida está associado com falha de extubação, mas não com mortalidade; (4) a ocorrência de pelo menos um “cluster” de duplo disparo está associada com aumento do tempo de ventilação mecânica e internação na UTI; (5) pacientes que tiveram longa duração de “clusters” de duplo disparo tiveram menor número de dias livres de ventilação mecânica em 28 dias, maior tempo de internação na UTI e menor sobrevivência em 28 e 90 dias; (6) sinais clínicos de desconforto respiratório isolados apresentaram baixa sensibilidade para detectar assincronia; e (7) a detecção de assincronia pela inspeção das curvas de ventilação na tela do ventilador apresenta concordância moderada com detecção automática.

5.1 População do estudo

A população do nosso estudo é bastante diversa, uma vez que queríamos ser o mais inclusivos possível e estabelecemos poucos critérios de exclusão, com o objetivo de aumentar a capacidade de generalização dos nossos resultados.

A maioria dos pacientes incluídos foram idosos, com escore de gravidade alto, e as principais causas de intubação foram rebaixamento do nível de consciência e pneumonia. Essas características são similares às observadas em outras coortes gerais de pacientes sob ventilação mecânica^{55–57}, incluindo uma coorte multicêntrica

em UTIs brasileiras⁵⁸. Somente 17% dos pacientes preenchiam os critérios de SDRA no momento da inclusão no estudo, incidência menor do que a relatada por Azevedo et al.⁵⁸. Uma possível explicação é que nós avaliamos os critérios de SDRA apenas no início da ventilação mecânica e esses pacientes podem ter desenvolvido SDRA ao longo dos dias de ventilação.

5.2 Incidência e tipos de assincronia

Como descrito em estudos anteriores^{5,12}, todos os pacientes sob ventilação mecânica tiveram assincronia em algum período do suporte ventilatório. Blanch et al.⁵ avaliaram a incidência de assincronia em 50 pacientes, utilizando o mesmo software que nós utilizamos, e também detectaram assincronia em todos os pacientes, ao longo de qualquer período do dia e em todos os modos ventilatórios.

A mediana do IA durante todo o período de ventilação mecânica, considerando-se todos os tipos de assincronia, foi maior no nosso estudo do que a observada por Blanch et al.⁵ (5,1% versus 3,4%). Essa diferença pode ser explicada pela influência de diversos fatores sobre a incidência de assincronia, como, em nosso caso, o perfil e a gravidade dos pacientes e as práticas locais de ventilação mecânica.

Para avaliar o padrão de ocorrência da assincronia, nós comparamos os períodos de ciclos respiratórios disparados pelo ventilador com períodos de ciclos disparados pelo paciente. Nós observamos que a assincronia é mais frequente durante o período com predomínio de ciclos respiratórios disparados pelo paciente. A maioria dos estudos prévios tem mostrado que a assincronia é mais comum em modos controlados, nos quais muitos parâmetros ventilatórios precisam ser programados pelos profissionais de saúde. Thille et al.⁸ avaliaram a ocorrência de assincronia em 62 pacientes, por meio da inspeção visual das curvas de ventilação gravadas por 30 minutos, e relataram que o IA foi significativamente maior em modos controlados que em modos espontâneos (4,3% e 1,9%, respectivamente). No entanto, eles avaliaram apenas períodos da ventilação em que mais de 50% dos ciclos foram disparados pelo paciente.

Blanch et al.⁵ relataram que a mediana do IA é significativamente menor em modos controlado (0,5% em VCV – ventilação com volume controlado – e 1,7% em PCV – ventilação com pressão controlada) que em modos espontâneos (2,2% em PSV). Entretanto, como os ventiladores atualmente permitem o disparo pelo paciente tanto em VCV quanto em PCV, nós decidimos analisar o IA especificamente durante a ventilação assistida – quando os ciclos são disparados pelo paciente – independente do modo ventilatório. Dessa forma, evitamos a subestimação do IA total naqueles pacientes que foram mantidos sob ventilação controlada uma porção considerável do suporte ventilatório, em especial pacientes muito graves na admissão à UTI, que permaneceram sedados e morreram sob ventilação mecânica controlada.

Nós observamos que o esforço perdido foi o tipo de assincronia mais comum tanto considerando o IA de todo período de ventilação mecânica quanto o IA durante a ventilação assistida, o que está de acordo com estudos anteriores. Mellott et al.¹³ avaliaram as curvas de ventilação em 27 pacientes por até 90 minutos, considerando vários tipos de assincronia, e também observaram que esforço perdido foi o tipo mais comum, correspondendo a 65% de todos os ciclos assincrônicos.

No entanto, avaliando-se o período de ventilação controlada isoladamente, duplo disparo foi o tipo de assincronia mais comum. De forma similar, Thille et al.⁸ observaram alta incidência de duplo disparo em VCV comparado com PSV. Além disso, encontraram associação de alta incidência de duplo disparo com baixa relação PaO_2/FiO_2 .

É importante notar que a alta incidência de duplo disparo durante a ventilação controlada observada em nosso estudo pode ser explicada pela definição de duplo disparo do software de detecção, que inclui o disparo reverso com duplo disparo.

5.3 Preditores de assincronia

Não observamos associação entre as características basais dos pacientes e o IA avaliado como variável contínua, tanto IA_{TOTAL} quanto $IA_{ASSISTIDO}$. Quando nós dicotomizamos o IA, adotando o corte de 10% para definir alta incidência, $PEEP_i$ alta

no momento da intubação foi um preditor independente de $IA_{TOTAL} \geq 10\%$, em um modelo multivariado ajustado para SAPS 3 e Rva. A presença de PEEPi é comum em pacientes sob ventilação mecânica invasiva, especialmente naqueles com asma e DPOC, causada pela limitação do fluxo expiratório. Fabry et al.⁶ observaram alta incidência de esforço perdido em pacientes com hiperinsuflação dinâmica e PEEPi. Nava et al.³⁹ também observaram que pacientes com DPOC tinham alta incidência de esforços perdidos, principalmente aqueles com alterações da mecânica respiratória e alto nível de PEEPi.

Apenas o SAPS 3 foi preditor de $IA_{ASSISTIDO} \geq 10\%$. Thille et al.⁸ avaliaram a gravidade da doença pelo SAPS 3 e pelo SOFA no momento da inclusão no estudo e não observaram associação com o IA. De Wit et al.¹⁰ também não encontraram associação entre alta incidência de assincronia com o escore “Acute Physiology Chronic Health Evaluation II” (APACHE II). Como a proporção de pacientes com $IA \geq 10\%$ em nosso estudo é comparável com estudos anteriores, que variam de 10% a 25%^{5,8,9} de acordo com o tipo de UTI e características dos pacientes, uma possível explicação para este achado é que nosso estudo avaliou uma coorte maior e nós consideramos todo o período de ventilação assistida, em contraste com curtos períodos avaliados por esses outros estudos.

5.4 Impacto do IA sobre os desfechos clínicos

O único desfecho clínico associado com $IA \geq 10\%$ foi falha de extubação, o que também já foi observado em outro estudo⁷. A assincronia pode contribuir para falha de extubação por meio de vários mecanismos fisiológicos, como por exemplo, aumento do trabalho respiratório e consequente fadiga muscular. Além disso, a presença de esforço perdido ou duplo disparo, situações em que a frequência respiratória medida pelo ventilador não representa a frequência real do paciente, podem conduzir à sub ou superestimação da frequência respiratória e influenciar na decisão de extubação ou não^{37,59–62}.

Em nosso estudo, tanto IA_{TOTAL} quanto $IA_{ASSISTIDO}$ não foram preditores de mortalidade e não tiveram associação com sobrevivência em 28 e 90 dias, mesmo após ajuste para o tempo de ventilação mecânica. Esses achados estão em contraste

com Blanch et al.⁵, que observaram associação do $IA \geq 10\%$ com mortalidade. Possíveis explicações incluem as diferentes características da população incluída, o fato de a mortalidade ser consideravelmente maior em nossa população, como já observado em estudos conduzidos no Brasil, e o fato de somente seis pacientes terem $IA \geq 10\%$ no estudo de Blanch et al.⁵.

Além disso, o corte de $IA \geq 10\%$ para definir assincronia como clinicamente significativa tem algumas limitações^{11,12} e outros métodos para quantificar a assincronia podem ser necessários.

5.5 “Clusters” de duplo disparo

Nossos resultados confirmam que, assim como o esforço perdido, assincronia de duplo disparo tende a ocorrer em “clusters”. De Haro et al.¹² também avaliaram a incidência e mecanismos fisiológicos do duplo disparo e observaram que todos os pacientes em ventilação mecânica apresentam duplo disparo, mas com menor incidência de clusters, 60% versus 87% em nosso estudo, e pequenas diferenças em relação as características dos “cluster”. A maior incidência observada em nosso estudo pode ser explicada por fatores associados a ocorrência de duplo disparo, como nível de sedação, esforço inspiratório e modo e parâmetros ventilatórios^{12,17,20,26,63–65}; e as diferenças em relação as características dos clusters podem ter sido influenciadas pelas características dos pacientes e pela prática local de ventilação mecânica.

A ocorrência de pelo menos um “cluster” de duplo disparo foi associada com tempo de ventilação mecânica e tempo de internação na UTI, mas não com mortalidade. O impacto da ocorrência de “clusters” de assincronia foi primeiro descrito por Vaporidi et al.¹¹ e eles observaram que pacientes com “clusters” de esforço perdido permaneciam maior tempo em ventilação mecânica e internados na UTI e apresentaram maior mortalidade hospitalar.

Os diferentes tipos de assincronia podem resultar em diferentes efeitos adversos, por exemplo, piorando o conforto do paciente, causando disfunção

diafragmática ou aumentando a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica, por isso, acreditamos que eles deveriam ser estudados separadamente.

Nossa hipótese foi de que os mecanismos de lesão relacionados ao duplo disparo têm um efeito cumulativo e observamos que pacientes com longa duração de “clusters” de duplo disparo (≥ 12 horas cumulativas) têm maior tempo de ventilação mecânica, menor número de dias livres de ventilação mecânica em 28 dias, maior tempo de internação na UTI e hospitalar, maior mortalidade e menor sobrevivência em 28 e 90 dias. Como citado anteriormente, o duplo disparo pode resultar em empilhamento de volume corrente e alguns estudos têm demonstrado que o volume corrente do segundo ciclo pode ser muito maior do que o preconizado^{21,22}, causando hiperdistensão pulmonar regional. A hiperdistensão regional é um fator chave para ocorrência de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica e, se presente por longos períodos, pode causar alterações histológicas e comprometimento funcional pulmonar graves^{2,66}.

Considerando potenciais variáveis de confusão, ajustamos as análises de mortalidade e sobrevivência pelo tempo de ventilação mecânica e pela gravidade da doença, e os resultados permaneceram estatisticamente significantes. Outra consideração fisiológica que suporta nosso achado do efeito cumulativo do duplo disparo é o “mechanical power”⁶⁷, conceito recente que integra diferentes causas de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica e chama atenção para o potencial efeito negativo da frequência com que determinada energia é aplicada. Em teoria, a combinação da hiperdistensão pulmonar regional com aumento da frequência respiratória por longos períodos de “clusters” de duplo disparo aumentariam então o “mechanical power”^{68,69}. Esses mecanismos necessitam de futuras investigações.

5.6 Detecção de assincronia à beira leito

Ao avaliarmos a performance do exame clínico para detectar assincronia, observamos que os sinais de desconforto respiratório isolados apresentaram sensibilidade e VPP baixos e especificidade e VPN moderados a altos para detectar $IA \geq 10\%$. A assincronia tem sido associada com desconforto e aumento do trabalho respiratório^{26,70}, podendo resultar em situações extremas em que o paciente se

encontra “brigando com o ventilador”. No entanto, como sugerido por outros autores e observado em nosso estudo, muitos pacientes com alta incidência de assincronia não apresentam sinais de desconforto respiratório, reforçando a importância da avaliação das curvas de ventilação mecânica.

Observamos concordância regular a moderada entre a inspeção das curvas de ventilação na tela do ventilador com software de detecção automática para um mesmo intervalo de tempo, o que está de acordo com estudos prévios, que demonstraram que profissionais de saúde treinados conseguem detectar a maioria das assincronias por meio da inspeção das curvas de ventilação mecânica^{30,31}. No entanto, quando comparamos a inspeção das curvas de ventilação realizada uma vez por dia com o IA das 24 horas daquele mesmo dia, observamos baixa concordância. Esse achado e a ocorrência de assincronias em “clusters”, discutida anteriormente, reforçam a necessidade de reavaliações frequentes das curvas de ventilação ao longo do dia ou a utilização de um sistema de identificação automática.

5.7 Limitações

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, ele foi desenvolvido em único centro, portanto a incidência de assincronia deve ter sido influenciada pela prática clínica e de manejo da ventilação mecânica locais. No entanto, as características clínicas e desfechos gerais dos nossos pacientes são similares aos relatados em outros países em desenvolvimento^{56,58}, então acreditamos que esses resultados possam ser generalizados para UTIs similares, nas quais os custos hospitalares e mortalidade de pacientes que necessitam de ventilação mecânica são altos.

Segundo, esse foi um estudo observacional, e como consequência, nós não podemos fazer nenhuma conclusão sobre causa e efeito, nem podemos garantir que todos os vieses foram controlados. Para minimizar os vieses, nós estabelecemos critérios de seleção bem abrangentes, coletamos todos os dados prospectivamente e determinamos os desfechos à priori e de forma objetiva.

Terceiro, o algoritmo de detecção de assincronia também tem algumas limitações. Assincronias de fluxo e autodisparo não são avaliadas por esse software.

Disparo reverso não foi avaliado isoladamente, apenas quando resultou em duplo disparo. Ciclagem precoce e ciclagem tardia podem não ter sido detectados em casos extremos de respirações com tempo inspiratório muito curto alternadas com respirações com tempo inspiratório muito longo, uma vez que o critério para detecção leva em conta o tempo inspiratório médio dos últimos 20 ciclos. No entanto, muitos estudos têm mostrado que o esforço perdido e o duplo disparo são os tipos de assincronia mais importantes para computar o IA, e para estes tipos de assincronia nossa metodologia tem boa acurácia.

Quarto, a análise de todas as horas de ventilação mecânica não foi possível para todos os pacientes devido a dados faltantes por desconexão acidental, transferências do paciente para fora da UTI ou outros problemas técnicos. No entanto, as perdas de monitoração ocorreram de forma completamente randômica e nós analisamos a mediana de 86% de todo o período de ventilação mecânica por paciente incluído no estudo.

Quinto, nós avaliamos a mecânica respiratória apenas no momento da intubação, então nós não podemos excluir o potencial impacto de alterações da mecânica ao longo dos dias de ventilação mecânica na incidência de assincronia.

Finalmente, os resultados da acurácia da avaliação à beira leito também podem ter sido influenciados pelas limitações do método de referência utilizado, e pelo fato de as avaliações terem sido realizadas por um único investigador.

Conclusões

6. Conclusões

Nossos resultados mostram que a assincronia paciente-ventilador pode ocorrer durante qualquer período da ventilação mecânica, em todos os pacientes em ventilação mecânica invasiva, mas que é mais comum durante a ventilação assistida e que o padrão de ocorrência dos tipos de assincronia varia de acordo com o período da ventilação. Duplo disparo é mais comum durante a ventilação controlada, enquanto esforço perdido é mais comum durante a ventilação assistida.

Dentre as características clínicas basais, apenas a PEEPi e o SAPS3 são preditores de alta incidência de assincronia. Durante a ventilação assistida, alta incidência de assincronia está associado com aumento da taxa de falha de extubação.

Confirmamos que duplo disparo tende a ocorrer em “clusters” e encontramos que pacientes com longa duração de “clusters” apresentam pior desfecho clínico, incluindo menor número de dias livre de ventilação mecânica e menor sobrevivência.

Nossos resultados sugerem ainda que a inspeção das curvas de ventilação para detecção de assincronia durante o exame clínico à beira leito deve ser feita de forma frequente ao longo do dia, uma vez que a percepção de assincronia pela inspeção das curvas de ventilação realizada uma única vez no dia tem baixa concordância com a incidência de assincronia diária e que os sinais clínicos de desconforto respiratório avaliados isoladamente possuem baixa sensibilidade para detectar assincronia.

Anexos

7. Anexos

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

4283/15/114

PROJETO DE PESQUISA

Título: ASSOCIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DA MECÂNICA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO COM O ÍNDICE DE ASSINCRONIA PACIENTE-VENTILADOR EM PACIENTES EM VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA

Pesquisador Responsável: Juliana Carvalho Ferreira

Versão: 1

Pesquisador Executante: Mayson Laércio de Araújo Sousa

CAAE: 50704615.9.0000.0068

Co-autores: Robert M Kacmarek

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Dra Juliana Carvalho Ferreira

Instituição: HCFMUSP

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

ASSINTELA ASSINTELA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13229

Número do Parecer: 1.327.840.

Data da Relatoria: 18/11/2015.

Apresentação do Projeto: Trata-se de um estudo observacional onde os pesquisadores irão avaliar a mecânica respiratória de pacientes em ventilação mecânica invasiva (VMI) durante as primeiras 48 horas pós-intubação. O projeto é clinicamente relevante, está adequadamente escrito e o pesquisador tem experiência comprovada na área. Serão estudados 103 pacientes e este estudo será também uma tese de doutorado.

Objetivo da Pesquisa: Avaliar a associação de alterações da mecânica do sistema respiratório de pacientes em VMI, nas primeiras 48 horas pós-intubação, com o índice de assincronia paciente-ventilador durante a ventilação mecânica Assistida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há riscos visto que os pesquisadores irão apenas obter os dados do ventilador mecânico sem interferência nestes parâmetros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa é clinicamente relevante e acredito trará grandes informações sobre a assincronia paciente-ventilador e suas repercussões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: adequados. O estudo não requer TCLE devido ao fato que será observacional e sem interferência no paciente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Estudo clinicamente relevante, bem escrito e que não interfere nos aspectos éticos.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d)

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar

CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 18 de Novembro de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

24 / 11 / 2015

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B – Escala RASS (*Richmond Agitation and Sedation Scale*)

Pontos	Classificação	Descrição
+4	Agressivo	Violento; perigoso.
+3	Muito agitado	Conduta agressiva; remoção de tubos ou cateteres.
+2	Agitado	Movimentos sem coordenação freqüentes.
+1	Inquieto	Ansioso, mas sem movimentos agressivos ou vigorosos.
0	Alerto, calmo	
-1	Sonolento	Não se encontra totalmente alerta, mas tem o despertar sustentado ao som da voz (> 10 seg).
-2	Sedação leve	Acorda rapidamente e faz contato visual com o som da voz (<10 seg).
-3	Sedação moderada	Movimento ou abertura dos olhos ao som da voz (mas sem contato visual).
-4	Sedação profunda	Não responde ao som da voz, mas movimenta ou abre os olhos com estimulação física.
-5	Incapaz de ser despertado	Não responde ao som da voz ou ao estímulo físico.

Procedimento da medida do RASS:

1. Observar o paciente
 - Paciente está alerta, inquieto ou agitado. (0 a +4)
2. Se não está alerta, dizer o nome do paciente e pedir para ele abrir os olhos e olhar para o profissional.
 - Paciente acordado com abertura de olhos sustentada e realizando contato visual. (-1)
 - Paciente acordado realizando abertura de olhos e contato visual, porém breve. (-2)
 - Paciente é capaz de fazer algum tipo de movimento, porém sem contato visual. (-3)
3. Quando paciente não responde ao estímulo verbal realizar estímulos físicos.
 - Paciente realiza algum movimento ao estímulo físico. (-4)
 - Paciente não responde a qualquer estímulo. (-5)

Fonte: Pessoa e Nacul⁷¹

ANEXO C – Escala CAM-ICU (*Confusion Assessment Method for the ICU*)

CAM-ICU – Características e Descrições		Ausente	Presente
Característica 1: Início agudo ou curso flutuante			
A. Há evidência de uma alteração aguda no estado mental em relação ao estado basal?			
ou			
B. Este comportamento (anormal) flutuou nas últimas 24 horas, isto é, teve tendência a ir e vir, ou aumentar ou diminuir na sua gravidade, tendo sido evidenciado por flutuações na escala de sedação (p. ex.: RASS), Glasgow, ou avaliação de <i>delirium</i> prévio?			
Característica 2: Falta de atenção			
A. O paciente teve dificuldades em focar a atenção, tal como evidenciado por índices inferiores a 8, quer no componente visual quer no componente auditivo do Teste de Atenção (<i>Attention Screening Examination - ASE</i>)?			
Característica 3: Pensamento desorganizado		Ausente	Presente
Existem sinais de pensamento desorganizado ou incoerente tal como evidenciado por respostas incorretas a duas ou mais das 4 questões e/ou incapacidade de obedecer aos seguintes comandos:			
Questões (alternar conjunto A e conjunto B)			
Conjunto A	Conjunto B		
1. Uma pedra pode flutuar na água ?	1. Uma folha pode flutuar na água?		
2. Existem peixes no mar?	2. Existem elefantes no mar?		
3. Um quilo pesa mais do que dois quilos?	3. Dois quilos pesam mais do que um quilo ?		
4. Pode-se usar um martelo para pesar uma agulha ?	4. Pode usar-se um martelo para cortar madeira?		
Característica 4. Nível de consciência alterado		Ausente	Presente
O nível de consciência do paciente é outro qualquer que não o alerta*, tal como o vigil**, letárgico*** ou estuporoso**** ? (p. ex.: RASS diferente de "0" na altura da avaliação)			
CAM-ICU Global (Características 1 e 2 e quer característica 3 ou 4)		Sim	Não

*Alerta: completamente ciente do ambiente, e inter-atua apropriadamente de forma espontânea.
 ** Vigilante: hiper-alerta. ***Letárgico: sonolento mas facilmente despertável, não está ciente de alguns elementos do ambiente ou não interage de forma apropriada com o entrevistador; torna-se completamente ciente do ambiente e interage apropriadamente quando estimulado minimamente. ****Estuporoso: completamente alheado mesmo quando estimulado vigorosamente; só despertável com estímulos vigorosos e repetidos, e assim que o estímulo cessa, o indivíduo estuporoso volta para o estado anterior de não despertável. Retirado de Ely EW e col. 2001 ⁶.

Fonte: Pessoa e Nacul⁷¹

Anexo D – Escala BPS (“*Behavioral Pain Scale*”)

Indicador	Item	Pontuação	
Expressão facial	Relaxada	1
	Parcialmente contraída = sobrancelhas franzidas	2
	Completamente contraída = pálpebras fechadas	3
	Careta = esgar facial	4
Movimentos dos membros superiores (em repouso: verifique o tônus mobilizando o membro)	Sem movimento	1
	Parcialmente fletidos	2
	Muito fletidos com flexão dos dedos	3
	Retraído, resistência aos cuidados	4
Adaptação ao ventilador	Tolera a ventilação	1
	Tosse mas tolera a ventilação a maior parte do tempo	2
	Luta contra o ventilador mas a ventilação ainda é possível algumas vezes	3
	Incapaz de controlar a ventilação	4

Fonte: Batalha et al.⁷²

Referências

8. Referências

1. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc* [Internet]. setembro de 2017;92(9):1382–400. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619617303245>
2. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* [Internet]. 28 de novembro de 2013 [citado 9 de janeiro de 2015];369(22):2126–36. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283226>
3. Branson RD, Blakeman TC, Robinson BRH. Asynchrony and dyspnea. *Respir Care* [Internet]. 2013;58(6):973–89. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23709195>
4. AMIB. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica, 2013. *Dir Bras Vent Mecânica*. 2013;l:140.
5. Blanch L, Villagra A, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Luján M, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med* [Internet]. 19 de abril de 2015;41(4):633–41. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-3692-6>
6. Fabry B, Guttman J, Eberhard L, Bauer T, Haberthür C, Wolff G. An analysis of desynchronization between the spontaneously breathing patient and ventilator during inspiratory pressure support. *Chest* [Internet]. maio de 1995 [citado 9 de janeiro de 2015];107(5):1387–94. Disponível em: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1068647>
7. Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M. Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest* [Internet]. dezembro de 1997 [citado 9 de janeiro de 2015];112(6):1592–9. Disponível em: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1071189>
8. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1515–22.

9. Robinson BR, Blakeman TC, Toth P, Hanseman DJ, Mueller E, Branson RD. Patient-ventilator asynchrony in a traumatically injured population. *Respir Care* [Internet]. novembro de 2013 [citado 9 de janeiro de 2015];58(11):1847–55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23513248>
10. de Wit M, Miller KB, Green D a., Ostman HE, Gennings C, Epstein SK. Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation*. *Crit Care Med* [Internet]. outubro de 2009 [citado 30 de dezembro de 2014];37(10):2740–5. Disponível em: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0003246-200910000-00010>
11. Vaporidi K, Babalis D, Chytas A, Lilitsis E, Kondili E, Amargianitakis V, et al. Clusters of ineffective efforts during mechanical ventilation: impact on outcome. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):184–91.
12. de Haro C, López-Aguilar J, Magrans R, Montanya J, Fernández-Gonzalo S, Turon M, et al. Double Cycling During Mechanical Ventilation. *Crit Care Med* [Internet]. setembro de 2018;46(9):1385–92. Disponível em: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-9000000000-96204>
13. Mellott KG, Grap MJ, Munro CL, Sessler CN, Wetzel P a., Nilsestuen JO, et al. Patient ventilator asynchrony in critically ill adults: Frequency and types. *Hear Lung J Acute Crit Care* [Internet]. 2014;43(3):231–43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2014.02.002>
14. de Wit M. Monitoring of patient-ventilator interaction at the bedside. *Respir Care*. 2011;56(1):61–72.
15. Sassoon CSH, Foster GT. Patient-ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. fevereiro de 2001;7(1):28–33. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/00075198-200102000-00005> LB - Q7sW
16. Liao K-M, Ou C-Y, Chen C-W. Classifying different types of double triggering based on airway pressure and flow deflection in mechanically ventilated patients. *Respir Care*. 2011;56(4):460–6.
17. Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N, Matamis D, Perez-Martinez N, Giraud R, et

- al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: A frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. *Chest*. 2013;143(4):927–38.
18. Graves C, Glass L, Laporta D, Meloche R, Grassino A. Respiratory phase locking during mechanical ventilation in anesthetized human subjects. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 1 de maio de 1986;250(5):R902–9. Disponível em:
<https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.1986.250.5.R902>
 19. Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E. Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Med*. 2006;32(1):34–47.
 20. Murias G, de Haro C, Blanch L. Does this ventilated patient have asynchronies? Recognizing reverse triggering and entrainment at the bedside. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):1058–61.
 21. Pohlman MC, McCallister KE, Schweickert WD, Pohlman AS, Nigos CP, Krishnan JA, et al. Excessive tidal volume from breath stacking during lung-protective ventilation for acute lung injury*. *Crit Care Med* [Internet]. novembro de 2008;36(11):3019–23. Disponível em:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0003246-200811000-00010>
 22. Beitler JR, Sands SA, Loring SH, Owens RL, Malhotra A, Spragg RG, et al. Quantifying unintended exposure to high tidal volumes from breath stacking dyssynchrony in ARDS: the BREATHE criteria. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1427–36.
 23. Arbour R. Cardiogenic oscillation and ventilator autotriggering in brain-dead patients: A case series. *Am J Crit Care*. 2009;18(5):496.
 24. Yang L-Y, Huang Y-CT, MacIntyre NR. Patient-ventilator synchrony during pressure-targeted versus flow-targeted small tidal volume assisted ventilation. *J Crit Care* [Internet]. setembro de 2007;22(3):252–7. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944106002140>
 25. Nilsestuen JO, Hargett KD. Using ventilator graphics to identify patient-

- ventilator asynchrony. *Respir Care* [Internet]. fevereiro de 2005;50(2):202–34; discussion 232–4. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15691392>
26. Tokioka H, Tanaka T, Ishizu T, Fukushima T, Iwaki T, Nakamura Y, et al. The effect of breath termination criterion on breathing patterns and the work of breathing during pressure support ventilation. *Anesth Analg* [Internet]. janeiro de 2001;92(1):161–5. Disponível em: [papers2://publication/uuid/1196EAEB-FBCE-470D-8E6F-497820D254FF](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1196EAEB-FBCE-470D-8E6F-497820D254FF)
 27. Gentile M a. Cycling of the mechanical ventilator breath. *Respir Care*. 2011;56(1):52–60.
 28. Tassaux D, Gainnier M, Battisti A, Joliet P. Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1283–9.
 29. Colombo D, Cammarota G, Alemani M, Carenzo L, Barra FL, Vaschetto R, et al. Efficacy of ventilator waveforms observation in detecting patient–ventilator asynchrony*. *Crit Care Med*. 2011;39(11):2452–7.
 30. Ramirez II, Arellano DH, Adasme RS, Landeros JM, Salinas FA, Vargas AG, et al. Ability of ICU Health-Care Professionals to Identify Patient-Ventilator Asynchrony Using Waveform Analysis. *Respir Care* [Internet]. fevereiro de 2017;62(2):144–9. Disponível em:
<http://rc.rcjournal.com/lookup/doi/10.4187/respcare.04750>
 31. Lynch-Smith D, Thompson CL, Pickering RG, Wan JY. Education on Patient-Ventilator Synchrony, Clinicians Knowledge Level, and Duration of Mechanical Ventilation. *Am J Crit Care* [Internet]. 1 de novembro de 2016;25(6):545–51. Disponível em: <http://ajcc.aacnjournals.org/cgi/doi/10.4037/ajcc2016623>
 32. Pierson DJ. Patient-Ventilator Interaction. *Respir Care* [Internet]. 2011;56(2):214–28. Disponível em:
<http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.01115>
 33. Thille AW, Cabello B, Galia F, Lyazidi A, Brochard L. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support

- ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1477–86.
34. Pettenuzzo T, Aoyama H, Englesakis M, Tomlinson G, Fan E. Effect of Neurally Adjusted Ventilatory Assist on Patient-Ventilator Interaction in Mechanically Ventilated Adults. *Crit Care Med* [Internet]. julho de 2019;47(7):e602–9. Disponível em: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201907000-00030>
 35. Kataoka J, Kuriyama A, Norisue Y, Fujitani S. Proportional modes versus pressure support ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* [Internet]. 10 de dezembro de 2018;8(1):123. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0470-y>
 36. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre PF, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):263–71.
 37. Ferreira JC, Diniz-Silva F, Moriya HT, Alencar AM, Amato MBP, Carvalho CRR. Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) or Pressure Support Ventilation (PSV) during spontaneous breathing trials in critically ill patients: a crossover trial. *BMC Pulm Med* [Internet]. 7 de novembro de 2017;17(1):139. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29115949>
 38. Schmidt M, Kindler F, Cecchini J, Poitou T, Morawiec E, Persichini R, et al. Neurally adjusted ventilatory assist and proportional assist ventilation both improve patient-ventilator interaction. *Crit Care* [Internet]. 25 de fevereiro de 2015;19(1):56. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879592>
 39. Nava S, Bruschi C, Fracchia C, Braschi a., Rubini F. Patient-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in patients with different pathologies. *Eur Respir J.* 1997;10(1):177–83.
 40. Jubran A, Van de Graaff WB, Tobin MJ. Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. julho de 1995;152(1):129–36. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7599811>

41. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* [Internet]. abril de 2009;42(2):377–81. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
42. Henderson WR, Sheel AW. Pulmonary mechanics during mechanical ventilation. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2012;180(2–3):162–72. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2011.11.014>
43. Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anesth Can d'anesthésie* [Internet]. janeiro de 2007;54(1):58–72. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF03021901>
44. Murphy GS. Neuromuscular Monitoring in the Perioperative Period. *Anesth Analg* [Internet]. fevereiro de 2018;126(2):464–8. Disponível em: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000539-201802000-00020>
45. The ART Investigators. Rationale, study design, and analysis plan of the Alveolar Recruitment for ARDS Trial (ART): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 28 de dezembro de 2012;13(1):153. Disponível em: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-13-153>
46. Blanch L, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Oscar GE, Villagra A, et al. Validation of the Better Care® system to detect ineffective efforts during expiration in mechanically ventilated patients: A pilot study. *Intensive Care Med*. 2012;38(5):772–80.
47. Murias G, Montanya J, Chacón E, Estruga A, Subirà C, Fernández R, et al. Automatic detection of ventilatory modes during invasive mechanical ventilation. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):1–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1436-9>
48. Contentin L, Ehrmann S, Giraudeau B. Heterogeneity in the Definition of Mechanical Ventilation Duration and Ventilator-Free Days. Intergovernmental Panel on Climate Change, organizador. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet].

- 15 de abril de 2014;189(8):998–1002. Disponível em:
https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9781107415324A009/type/book_part
49. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *BMJ* [Internet]. 11 de junho de 1994;308(6943):1552–1552. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.308.6943.1552>
 50. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ* [Internet]. 9 de julho de 1994;309(6947):102–102. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.309.6947.102>
 51. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* [Internet]. março de 1977;33(1):159. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/2529310?origin=crossref>
 52. Sousa ML de A, Magrans R, Hayashi FK, Blanch L, Kacmarek RM, Ferreira JC. EPISYNC study: predictors of patient-ventilator asynchrony in a prospective cohort of patients under invasive mechanical ventilation - study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 22 de maio de 2019;9(5):e028601. Disponível em: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2018-028601>
 53. Sousa MLDA, Nieceza RM, Isensee LP, Hayashi FK, Blanch L, Kacmarek RM, et al. Predictors of Significant Patient-Ventilator Asynchrony During Invasive Mechanical Ventilation. In: D105 CRITICAL CARE: VENTILATOR INDUCED LUNG INJURY AND ARDS - FROM MICE TO BIOMARKERS IN ARDS [Internet]. American Thoracic Society; 2018. p. A7522–A7522. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Disponível em: https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A7522
 54. Sousa MLDA, Nieceza R, Machado NA, Hayashi FK, Blanch L, Kacmarek RM, et al. Detecting Asynchrony at the Bedside: Ventilator Waveform Analysis and Beyond. In: A43 CRITICAL CARE: MAXIMUM OVERDRIVE - ACUTE RESPIRATORY FAILURE AND MECHANICAL VENTILATION [Internet]. American Thoracic Society; 2019. p. A1648–A1648. Disponível em:

- https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A1648
55. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* [Internet]. 16 de janeiro de 2002;287(3):345–55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11790214>
 56. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* [Internet]. novembro de 2002;30(11):2450–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441753>
 57. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, et al. Evolution of Mortality over Time in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 de julho de 2013;188(2):220–30. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201212-2169OC>
 58. Azevedo LCP, Park M, Salluh JIF, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(2):R63. Disponível em: [https://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84875688204&partnerID=40&md5=1162dfd217422f2548a4409940c7667e%5Cn%3CGo to ISI%3E://WOS:000327887300028](https://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84875688204&partnerID=40&md5=1162dfd217422f2548a4409940c7667e%5Cn%3CGo%20to%20ISI%3E%3FWOS:000327887300028)
 59. Epstein SK. How often does patient-ventilator asynchrony occur and what are the consequences? *Respir Care*. 2011;56(1):25–38.
 60. Tanios MA, Nevins ML, Hendra KP, Cardinal P, Allan JE, Naumova EN, et al. A randomized, controlled trial of the role of weaning predictors in clinical decision making*. *Crit Care Med* [Internet]. outubro de 2006;34(10):2530–5. Disponível em: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200610000-00002>
 61. Barbas CSV, Ísola AM, Farias AM de C, Cavalcanti AB, Gama AMC, Duarte

- ACM, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2014;26(3):215–39. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20140034>
62. Morato JB, Sakuma MTA, Ferreira JC, Caruso P. Comparison of 3 modes of automated weaning from mechanical ventilation: A bench study. *J Crit Care* [Internet]. dezembro de 2012;27(6):741.e1-741.e8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.12.021>
 63. de Haro C, Magrans R, López-Aguilar J, Montanyà J, Lena E, Subirà C, et al. Effects of sedatives and opioids on trigger and cycling asynchronies throughout mechanical ventilation: an observational study in a large dataset from critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. 5 de dezembro de 2019;23(1):245. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2531-5>
 64. Vasconcelos RS, Sales RP, Melo LH de P, Marinho LS, Bastos VP, Nogueira A da N, et al. Influences of Duration of Inspiratory Effort, Respiratory Mechanics, and Ventilator Type on Asynchrony With Pressure Support and Proportional Assist Ventilation. *Respir Care* [Internet]. maio de 2017;62(5):550–7. Disponível em: <http://rc.rcjournal.com/lookup/doi/10.4187/respcare.05025>
 65. Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Effects of the flow waveform method of triggering and cycling on patient-ventilator interaction during pressure support. *Intensive Care Med*. 2003;29(11):1950–9.
 66. García-Delgado M, Navarrete-Sánchez I, Chamorro-Marín V, Díaz-Monrové JC, Esquivias J, Fernández-Mondéjar E. Alveolar Overdistension as a Cause of Lung Injury: Differences among Three Animal Species. *Sci World J* [Internet]. 2012;2012:1–5. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/985923/>
 67. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* [Internet]. 12 de outubro de 2016;42(10):1567–75. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-016-4505-2>
 68. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, et al.

- Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology* [Internet]. maio de 2016;124(5):1100–8. Disponível em: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000542-201605000-00027>
69. Huhle R, Serpa Neto A, Schultz MJ, Gama de Abreu M. Is mechanical power the final word on ventilator-induced lung injury?—no. *Ann Transl Med* [Internet]. outubro de 2018;6(19):394–394. Disponível em: <http://atm.amegroups.com/article/view/21700/21299>
 70. Leung P, Jubran A, Tobin MJ. Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(6):1940–8.
 71. Pessoa RF, NACUL FE. Delirium em Pacientes Críticos *. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2006;18(2):190–5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-507X2006000200013&script=sci_abstract&tlng=pt
 72. Batalha L, Figueiredo A, Marques M, Bizarro V. Adaptação cultural e propriedades psicométricas da versão Portuguesa da escala Behavioral Pain Scale – Intubated Patient (BPS-IP/PT). *Rev Enferm Ref* [Internet]. 29 de março de 2013 [citado 9 de janeiro de 2015];III Série(nº 9):7–16. Disponível em: https://www.esenfc.pt/rr/index.php?module=rr&target=publicationDetails&pesquisa=&id_artigo=2349&id_revista=9&id_edicao=51

Apêndices

APÊNDICE A - Formulário de Triagem

ELEGIBILIDADE

Registro:

Data: ____/____/____

1. Critérios de Inclusão

1. Ventilação mecânica invasiva instituída em até 72h	☐ Sim	☐ Não
2. Previsão de intubação por mais de 24h	☐ Sim	☐ Não
3. Idade > 18 anos	☐ Sim	☐ Não

NOTA: Todos os critérios devem ser respondidos com “SIM” para o paciente ser incluído no estudo.

2. Critérios de Exclusão

1. Fístula bronco-pleural de alto débito	☐ Sim	☐ Não
2. Deformidade da caixa torácica ou abdominal que comprometam a acurácia da medida da mecânica respiratória	☐ Sim	☐ Não
3. Impossibilidade de medida da mecânica respiratória	☐ Sim	☐ Não
4. Traqueostomia	☐ Sim	☐ Não

NOTA: Todos os critérios devem ser respondidos com “NÃO” para o paciente ser incluído no estudo.

O paciente é elegível para o estudo? ☐ Sim ☐ Não

APÊNDICE B – Formulário de Identificação e Medida da Mecânica Respiratória

IDENTIFICAÇÃO E MEDIDA DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA

Caso N°:

Data: ____/____/____

3. Dados Demográficos

Registro:

Iniciais_(primeiro e último nomes):

Data de Nascimento: ____/____/____

Sexo: ☐ M ☐ F

Peso(kg): ,

Altura(m): ,

4. Dados da Internação

Data de internação no Hospital: ____/____/____

Data de internação na UTI: ____/____/____

Origem:

☐ Enfermaria

☐ PS

☐ Centro Cirúrgico

☐ Outra UTI/Semi

Motivo da internação na UTI:

☐ Insuficiência Respiratória (exceto sepse)

☐ Sepse

☐ Choque (exceto distributivo ou sepse)

☐ Choque Distributivo

☐ Convulsão

☐ Coma, Confusão, Agitação

☐ Arritmia

☐ Pós-PCR

☐ Abdome Agudo

☐ Pancreatite Grave

☐ Falência Hepática

☐ Infecção Nosocomial

☐ Outro: _____

Co-morbidades:

☐ ICC – Classe Funcional NYHA: ____	☐ Infarto do Miocárdio
☐ Doença Vascular Periférica	☐ Asma
☐ Doença Pulmonar Intersticial	☐ DPOC
☐ Demência	☐ Doença Neuromuscular
☐ AVE	☐ Hemiplegia
☐ Diabetes Mellitus	☐ IRC
☐ Cirrose	☐ Doença do Fígado
☐ Leucemia	☐ Linfoma
☐ Tumor /Metástase	☐ Quimioterapia
☐ AIDS	☐ Úlcera Péptica
☐ Doença Reumática	☐ Outros: _____

Tabagismo:

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Ex-tabagista

Carga tabágica (anos/maço):

SAPS 3:

5. Motivo da Intubação

- ☐ Pneumonia
- ☐ Traqueobronquite ou exacerbação da DPOC
- ☐ Exacerbação de doença pulmonar intersticial
- ☐ Edema pulmonar cardiogênico/insuficiência cardíaca
- ☐ Broncoaspiração

- ☐ Sepses não respiratória
- ☐ Hemorragia alveolar
- ☐ Derrame pleural (incluindo hemotórax)
- ☐ Tromboembolismo pulmonar
- ☐ Pneumotórax
- ☐ Atelectasia
- ☐ Doença neurológica
- ☐ Rebaixamento do nível de consciência
- ☐ Outras causas

Data da Intubação: ____/____/____

Horário da Intubação: :

Preenche os critérios para SDRA na data da avaliação:

☐ Sim ☐ Não

6. Gasometria Arterial (última coletada antes da medida da mecânica respiratória)

pH: ,

PaCO₂(mmHg): ,

PaO₂(mmHg): ,

SaO₂(%):

HCO₃⁻(mmol/L): ,

BE(mmol/L): ,

FiO₂ no momento da coleta de sangue(%): ,

FR no momento da coleta de sangue (rpm):

7. Dados da Mecânica Respiratória

Para medida da mecânica respiratória:

V_T : 6ml/kg de peso predito

Fluxo: 30l/min

Onda de fluxo quadrada

Pausa insp: 2s

Peso predito: Kg

V_T (ml):

PEEP (cmH₂O):

Fluxo (l/s):

1º Medida

P_{Pico} (cmH₂O):

$P_{Platô}$ (cmH₂O):

V_{Tex} (ml):

PEEP_{total}(cmH₂O):

2º Medida

P_{Pico} (cmH₂O):

$P_{Platô}$ (cmH₂O):

V_{Tex} (ml):

PEEP_{total}(cmH₂O):

3º Medida

P_{Pico} (cmH₂O):

$P_{Platô}$ (cmH₂O):

V_{Tex} (ml):

PEEP_{total}(cmH₂O):

APÊNDICE C – Formulário de Avaliação Diária da Interação Paciente-Ventilador

INTERAÇÃO PACIENTE-VENTILADOR

DIA <input type="text"/> <input type="text"/>		
Data: ____/____/____		Hora: <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
Pneumotórax: ☐ Sim ☐ Não		Sedação Contínua: ☐ Sim ☐ Não
RASS: <input type="text"/> <input type="text"/>	Glasgow: <input type="text"/> <input type="text"/>	Delirium: ☐ Sim ☐ Não
Behavioural Pain Scale:		
Expressão Facial: ☐ Relaxada ☐ Parcialmente tensa ☐ Totalmente tensa ☐ Faz careta		
Membros Superiores: ☐ Sem movimento ☐ Flexão parcial ☐ Flexão total e flexão de dedos ☐ Retração permanente		
Adaptação à ventilação: ☐ Tolerar movimentos ☐ Tosse com movimentos ☐ Briga com o ventilador ☐ Incapaz de controlar a ventilação mecânica		
PAM: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	PaO ₂ /FiO ₂ : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	SOFA: <input type="text"/> <input type="text"/>
Sistema de Umidificação: ☐ HME		☐ Umidificação Ativa
Sinais clínicos		
☐ Taquipneia (>20rpm) – FR(rpm) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
☐ Uso de mm. Acessórios		
☐ Tiragem subdiafragmática		
☐ Tiragem intercostal		
☐ Padrão paradoxal		
☐ Sudorese		
☐ Cianose		
☐ Dessaturação (<92%) – SpO ₂ (%) <input type="text"/> <input type="text"/>		
☐ Taquicardia (>120bpm) – FC (bpm) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Outros _____		
Percepção visual de assincronia no monitor do ventilador significativa (> 10% dos ciclos): ☐ Não ☐ Sim (Informar o tipo)		
☐ Disparo ineficaz	☐ Duplo disparo	☐ Auto-disparo
☐ Assincronia de fluxo	☐ Ciclagem prematura	☐ Ciclagem tardia

APÊNDICE D - Formulário de Acompanhamento Pós-Extubação

ACOMPANHAMENTO PÓS-EXTUBAÇÃO

Caso N°:

Data: ____/____/____

1. Desmame/Extubação

Extubação: ☐ Sim ☐ Não

Data de Extubação: ____/____/____

Horário: :

Falha de Extubação(Re-intubação $\leq$ 48h pos-extubação): ☐ Sim ☐ Não

Traqueostomia: ☐ Sim ☐ Não Data de Traqueostomia: ____/____/____

Uso de VNI pós- extubação: ☐ Sim ☐ Não

Motivo do uso de VNI:

☐ Tratar insuficiência respiratória

☐ Prevenir insuficiência respiratória

2. Alta da UTI

Óbito na UTI: Sim ☐ Data do óbito: ____/____/____

Não ☐ Data da alta da UTI: ____/____/____

Retorno à UTI na mesma internação: ☐ Sim ☐ Não Data: ____/____/____

3. Alta Hospitalar

Óbito antes da alta hospitalar: ☐ Sim Data do óbito: ____/____/____

☐ Não

Data da alta hospitalar: ____/____/____