

## REVISÃO NARRATIVA



# Drive respiratório na síndrome do desconforto respiratório agudo: fisiopatologia, monitoramento e intervenções terapêuticas

Elena Spinelli<sup>1</sup>, Tomás Maurício<sup>1,2</sup>,  Jeremy R. Beitler<sup>3</sup>, Antonio Pesenti<sup>1,2</sup> e Daniel Brodie<sup>3</sup>

© 2020 Springer-Verlag GmbH Alemanha, parte da Springer Nature

### Abstrato

O impulso respiratório neural, ou seja, a atividade dos centros respiratórios que controlam a respiração, é uma variável fisiológica negligenciada que afeta a fisiopatologia e o resultado clínico da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A respiração espontânea pode oferecer múltiplos benefícios fisiológicos nesses pacientes, incluindo diminuição da necessidade de sedação, atividade diafragmática preservada e melhora da função cardiovascular. No entanto, o esforço respiratório excessivo devido ao alto drive respiratório pode levar à lesão pulmonar autoinfligida pelo paciente (P-SILI), mesmo na ausência de ventilação mecânica. Na presente revisão, enfocamos as implicações fisiológicas e clínicas do controle do impulso respiratório em pacientes com SDRA. Resumimos os principais determinantes do drive respiratório neural e os mecanismos envolvidos na sua potenciação, na saúde e na SDRA.

### Determinantes do impulso respiratório

#### Assuntos saudáveis

A respiração é gerada pela descarga rítmica de grupos de neurônios localizados no tronco encefálico que produz um sinal neural direcionado aos músculos respiratórios para gerar esforço inspiratório e respiração corrente.<sup>1,2</sup> Em humanos, a atividade dos centros respiratórios requer uma entrada excitatória tônica que deriva de duas fontes: uma entrada quimiossensorial ou “automática” e uma entrada descendente ou “comportamental”.

o *entrada quimiossensorial* é um reflexo de feedback mediado por aferentes de quimiorreceptores centrais e periféricos que visa minimizar as flutuações da pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO<sub>2</sub>) e pH e correção da hipoxemia. Quimiorreceptores centrais, localizados

na superfície ventral da medula oblonga, regular a resposta ventilatória para estabilizar o CO<sub>2</sub>: aumento da PaCO<sub>2</sub>, ao diminuir o pH do líquido cefalorraquidiano, leva a um aumento linear na ventilação minuto até que o estado de equilíbrio seja alcançado após alguns minutos.<sup>3</sup> Os quimiorreceptores periféricos, localizados nos corpos carotídeos, estimulam a respiração modificando a sensibilidade e o limiar dos quimiorreceptores centrais, especificamente proporcionando respostas mais rápidas e intensas às modificações na PaCO<sub>2</sub> e pH e à hipoxemia [3–5].

o *entrada descendente* é uma via de alimentação dos centros corticais do cérebro e é responsável por mudanças adaptativas do padrão respiratório durante atividades complexas, como exercícios físicos e tarefas mentais.<sup>6,7</sup> Tanto a entrada quimiossensorial quanto a central são ativas em indivíduos saudáveis acordados.<sup>8,9</sup> De fato, a hipocapnia induzida artificialmente (por exemplo, por meio de ventilação mecânica) não abole o impulso respiratório.<sup>9</sup> Além disso, o ritmo respiratório é modulado por sinais do sistema límbico, que altera o padrão respiratório em resposta a fatores cognitivos e emocionais, incluindo dor e ansiedade.<sup>10</sup> ].

\* Correspondência: [tommaso.mauri@unimi.it](mailto:tommaso.mauri@unimi.it)

<sup>1</sup>Dipartimento di Anestesia, Rianimazione ed Emergenza-Urgenza, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università Degli Studi Di Milano, Via F. Sforza 35, 20122 Milan, Italy

As informações completas do autor estão disponíveis no final do artigo

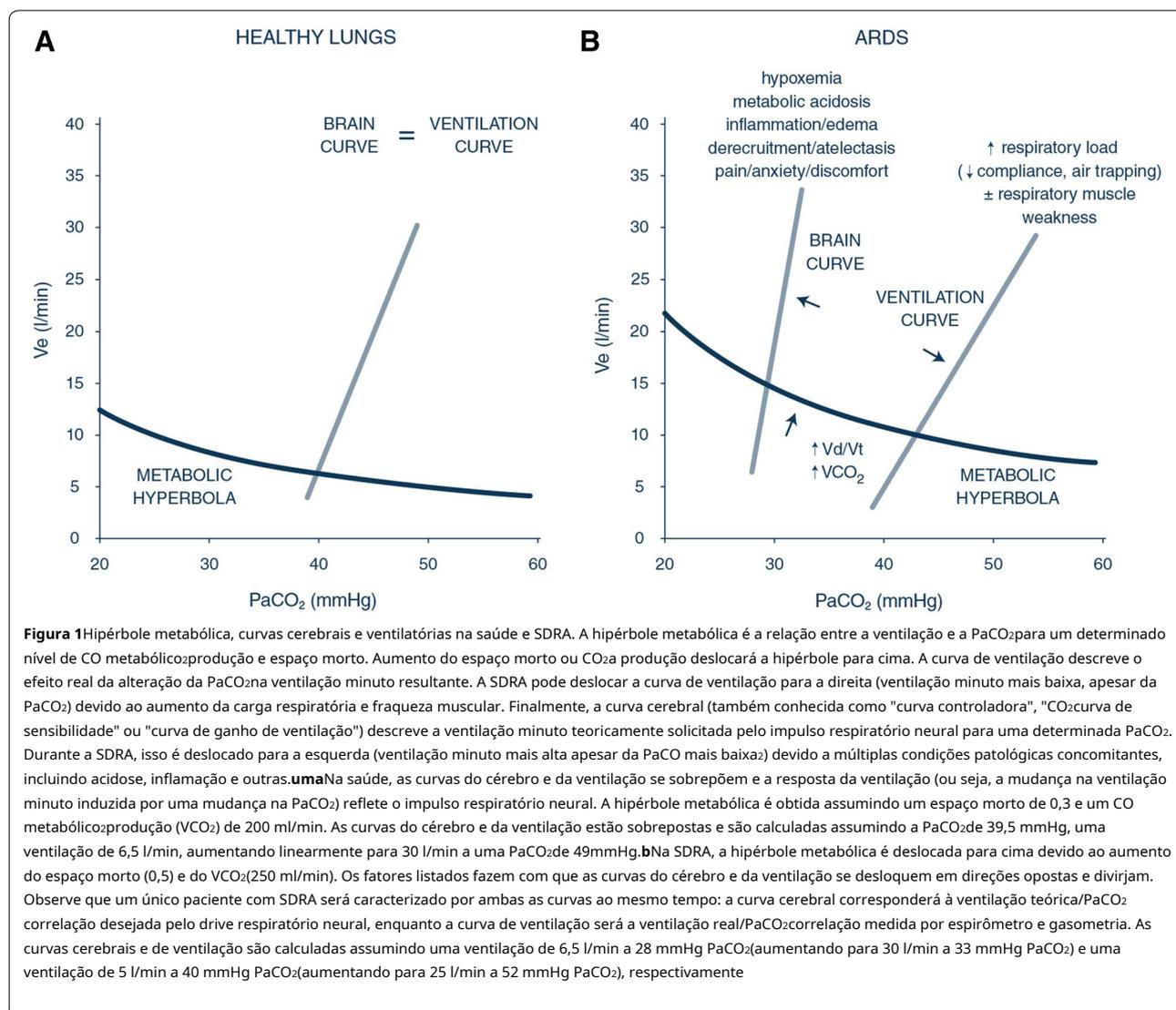
Em estudos fisiológicos, a resposta do sujeito ao aumento da  $\text{PaCO}_2$  é avaliada medindo-se o aumento da ventilação minuto. Nesse contexto, existem duas curvas: a "curva cerebral", que descreve a ventilação minuto solicitada pelo impulso respiratório neural para uma determinada  $\text{PaCO}_2$ ; e a "curva de ventilação", que descreve a ventilação minuto real do sujeito para uma determinada  $\text{PaCO}_2$ . Na saúde, a curva cerebral coincide com a curva de ventilação. Os níveis de  $\text{PaCO}_2$  e a ventilação minuto correspondente apresentam uma correlação linear, cuja inclinação representa o impulso respiratório "cérebro" [11]. O ponto real de equilíbrio estará na interseção entre esse impulso neural e a hipérbole metabólica, que, em vez disso, é a relação entre a ventilação e a  $\text{PaCO}_2$  resultante.

um determinado nível de  $\text{CO}_2$  metabólico produção e espaço morto [11,12] (FIG.1uma).

#### Síndrome da insuficiência respiratória aguda

A curva cerebral, a curva de ventilação e a hipérbole metabólica são potencialmente modificadas na SDRA: aumento do espaço morto e  $\text{CO}_2$  metabólico produção desloca a hipérbole metabólica para cima, o que significa que a  $\text{PaCO}_2$  é maior do que o normal para uma determinada ventilação minuto [11]; as inclinações e a posição da curva cerebral e da curva de ventilação são alteradas em direções opostas (Fig.1b).

Na SDRA, o edema pulmonar intersticial e alveolar resulta em aumento do shunt intrapulmonar e espaço morto, e diminuição do tamanho funcional do pulmão devido ao colapso alveolar (o chamado "pulmão bebê"). Sistêmico



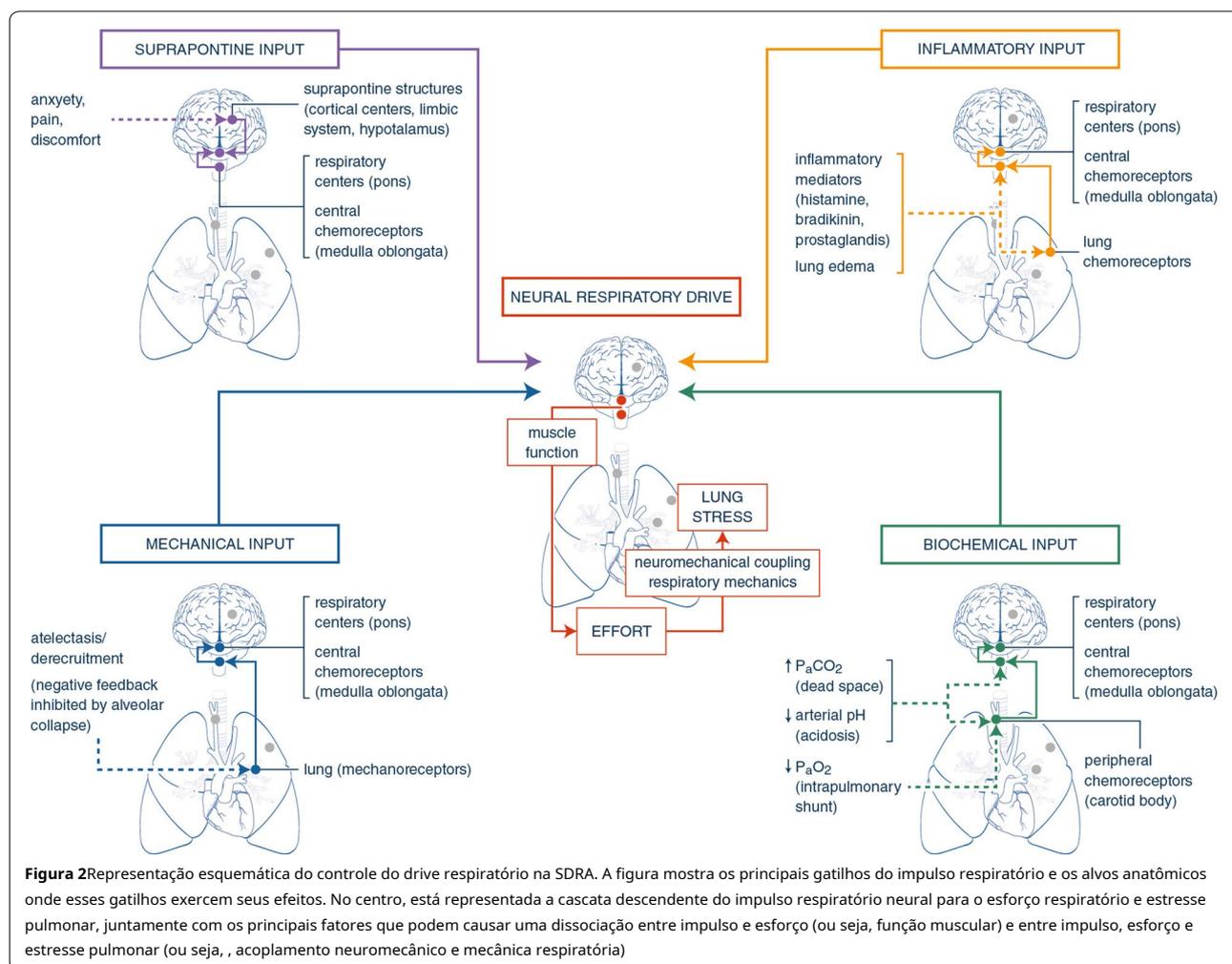
a inflamação é comum e a disfunção de órgãos extrapulmonares freqüentemente se desenvolve (Fig.2).

O comprometimento das trocas gasosas leva a um aumento na entrada quimiossensorial. Aumento da  $\text{PaCO}_2$ , promovido pelo alto espaço morto, induz um aumento linear no drive respiratório através de quimiorreceptores centrais e periféricos. [14,15]. Por outro lado, a resposta ventilatória após hipoxemia grave típica da SDRA não é linear, mas hiperbólica. [11]. Os quimiorreceptores periféricos, que são relativamente insensíveis à hipoxemia leve, aumentam o impulso respiratório neural em resposta à hipoxemia mais grave, principalmente pelo aumento da resposta ventilatória ao  $\text{CO}_2$  quando a pressão parcial de oxigênio arterial ( $\text{PaO}_2$ ) cai abaixo de 60-70 mmHg. Este efeito pode ser potencializado pela hipercapnia concomitante. A acidose metabólica, que frequentemente complica a SDRA por choque ou lesão renal aguda, estimula quimiorreceptores periféricos e centrais. [16].

Além disso, a SDRA pode estar associada a alterações do impulso respiratório neural induzida por mecanismos

especificamente associada à inflamação pulmonar e mecânica alterada. Em ratos acordados respirando espontaneamente, a SDRA induz um aumento na frequência respiratória que ocorre antes do comprometimento das trocas gasosas. A resposta ventilatória hipóxica também é exagerada devido a uma sensibilização dos quimiorreceptores periféricos. [17]. Inflamação local e sistêmica são características da SDRA. [18], e fibras C pulmonares sensíveis a mediadores inflamatórios (incluindo histamina, bradicinina e prostaglandinas) são consistentemente ativadas no edema pulmonar. [19] e lesão pulmonar aguda experimental [20]. Aferências vagais desses quimiorreceptores pulmonares podem modular o padrão respiratório através de uma via reflexa central. [21]. A consequência da ativação vagal é um aumento da frequência respiratória com diminuição do volume corrente, ou seja, respiração rápida e superficial. [22,23], possivelmente através da liberação vagalmente mediada de citocinas no tronco cerebral [24].

O pulmão também contém mecanorreceptores: os receptores de adaptação lenta (SARs) são receptores de estiramento ativados pela inflação pulmonar que inibem os quimiorreceptores centrais em



ratos (por exemplo, durante o reflexo de Hering-Breuer), terminando a inspiração. Embora o reflexo de Hering-Breuer possa ser inibido pelo controle comportamental da respiração em humanos acordados.<sup>25</sup>, a diminuição da entrada inibitória desses mecanorreceptores no pulmão atelectático poderia promover um aumento adicional do esforço inspiratório na SDRA. De fato, a ativação dos mecanorreceptores parece diminuir à medida que a SDRA se desenvolve.<sup>20</sup>, enquanto é aumentada pelo aumento da pressão expiratória final positiva (PEEP) [26], provavelmente através do recrutamento pulmonar estabilizado. Este pode ser um dos mecanismos pelos quais a PEEP elevada diminui o esforço respiratório espontâneo na SDRA.<sup>27</sup>. A estimulação dos centros respiratórios por meio de cada um desses mecanismos aumenta a inclinação e o deslocamento para a esquerda da curva cerebral. A diminuição da complacência pulmonar e da parede torácica aumenta a carga elástica e pode alterar o acoplamento neuromecânico entre esforço e excursão diafragmática. O resultado é uma diminuição da inclinação da curva de ventilação e um aumento na  $\text{PaCO}_2$ , que induz uma estimulação do impulso respiratório neural e uma dissociação entre o cérebro e as curvas de ventilação (Fig.3).

Dor, ansiedade e desconforto são comuns em pacientes com SDRA e todos podem influenciar a condução. As respostas emocionais podem afetar a curva cerebral independentemente das demandas metabólicas do paciente: ansiedade e medo atuam através do prosencéfalo, estruturas límbicas e corticais e do hipotálamo, processando informações do ambiente externo e estimulando diretamente a respiração espinal

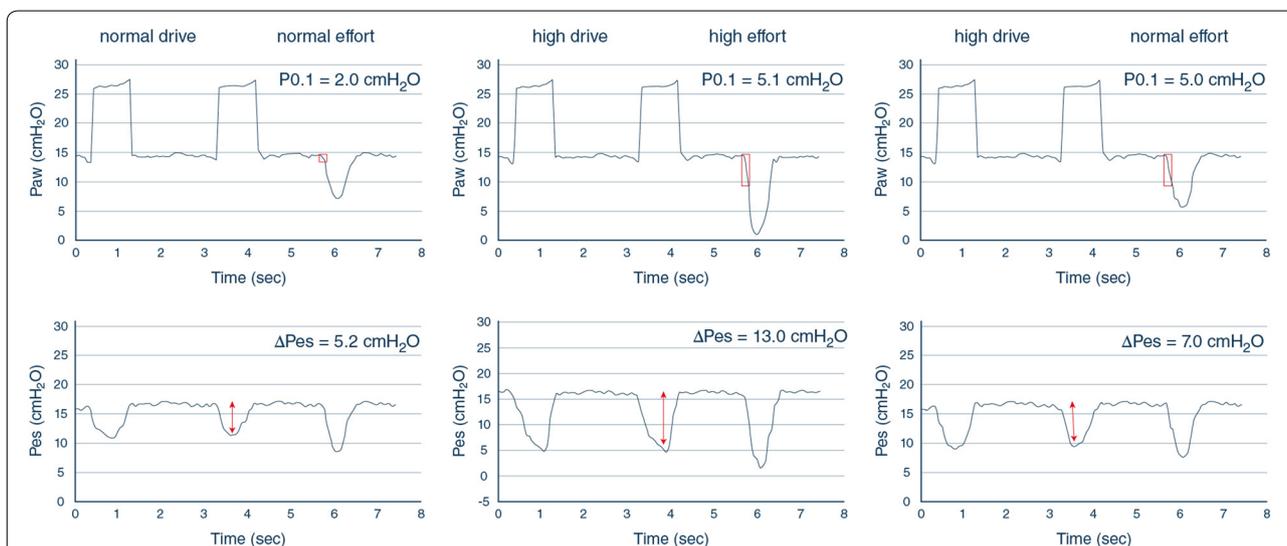
neurônios motores [10,28]. A dor afeta o impulso respiratório por meio de respostas comportamentais e um reflexo direto nos centros respiratórios medulares.<sup>28</sup>. Por outro lado, o uso de sedativos pode diminuir o impulso respiratório neural.<sup>29</sup>.

A má interação paciente-ventilador é outro determinante da condução em indivíduos com SDRA em ventilação mecânica. As dessincronias podem aumentar o drive respiratório porque causam desconforto e aumento da carga respiratória.<sup>30</sup>. A incompatibilidade entre o tempo e a duração da insuflação mecânica e o tempo inspiratório neural impede a descarga efetiva dos músculos respiratórios durante a ventilação assistida. Além disso, o aprisionamento de ar, que pode ocorrer durante a ventilação protetora na SDRA devido à alta frequência respiratória, pode causar carga inspiratória adicional e disparo retardado, os quais podem aumentar o drive.

Vale ressaltar que quanto mais grave a lesão pulmonar, maior o esforço inspiratório, refletindo o aumento da ativação do impulso respiratório neural.<sup>31</sup>.

#### Como avaliar o drive respiratório à beira do leito

Uma diferença fundamental entre pacientes com SDRA e indivíduos saudáveis é que a resposta ventilatória pode não (e geralmente não) espelhar o impulso respiratório.<sup>11</sup>. As alterações na função neuromuscular (fraqueza muscular) e na mecânica respiratória (atelectasias e aumento da elastância pulmonar e da parede torácica) geram uma discrepância entre a atividade dos centros respiratórios



**Fig. 3** Potencial dissociação entre o impulso respiratório neural ( $P_{0.1}$ ) e esforço respiratório ( $P_{es}$ ) em condições patológicas. A figura mostra formas de onda idênticas simuladas para pressão das vias aéreas ( $P_{aw}$ ) durante respirações com suporte, mas com pressão esofágica simulada diferente ( $P_{es}$ ) formas de onda.  $P_{0.1}$  (ou seja, a pressão negativa nas vias aéreas gerada pela oclusão que ocorre durante os primeiros 0,1 s de uma inspiração) reflete a intensidade do impulso respiratório neural. As oscilações da pressão esofágica ( $\Delta P_{es}$ ) permitem a quantificação do esforço respiratório. No entanto, em pacientes com alta elastância da parede torácica,  $\Delta P_{es}$  subestima o esforço. Na presença de fraqueza muscular, alta movimentação pode estar associada a esforço "normal" ou mesmo baixo (painel direito)

e a saída do motor resultante. Quando a intensidade do sinal do cérebro para os músculos e para o pulmão é amortecida por essas alterações, a força de contração dos músculos respiratórios e as mudanças na pressão, fluxo e volume intratorácicos subestimam o impulso neural. Portanto, substitutos clínicos do drive respiratório podem ser convenientemente categorizados de acordo com sua “distância” dos centros respiratórios (Tabela 1). Primeiro, saída neural (ou seja, atividade elétrica do diafragma); segundo, esforço respiratório, avaliado por mudanças na pressão induzidas pelos músculos respiratórios (ou seja, oscilações na pressão pleural ou  $P_{0,1}$ ); e, terceiro, resposta ventilatória, refletida pelo volume corrente e frequência respiratória (padrão respiratório).

### Saída neural

A atividade elétrica do diafragma crural (EAdi) reflete a atividade do nervo frênico e, portanto, a saída neural dos centros respiratórios para o diafragma, desde que a transmissão neuromuscular e a excitabilidade muscular estejam intactas. O Eadi pode ser registrado usando um cateter esofágico com múltiplos eletrodos e representa o substituto “mais próximo” do impulso respiratório neural disponível na prática clínica [32]. Devido à alta variabilidade interindividual, é difícil fornecer referências para valores absolutos de EAdi [33]. No entanto, as tendências em EAdi permitem o rastreamento de alterações na saída neural em pacientes individuais [34]. A EDI também é aumentada na presença de baixa força muscular [35] e a proporção de EAdi real para EAdi máximo medido durante uma oclusão pode fornecer uma estimativa precisa do impulso respiratório neural do paciente e do esforço para respirar [33]. A razão entre o volume corrente ( $V$ ) e EAdi representa a eficiência neuroventilatória do diafragma [36]: um baixo  $V/A$  razão /EAdi, seja por disfunção diafragmática ou por comprometimento da mecânica respiratória, indica dissociação entre o impulso respiratório neural e a resposta ventilatória. O monitoramento EAdi avalia apenas a atividade do diafragma. No entanto, o recrutamento de inspiração acessória [37] e expiratório [38,39] é um forte indicador de aumento do impulso respiratório neural devido a um descompasso entre a carga respiratória e a capacidade muscular com diminuição do tempo expiratório. A eletromiografia de superfície dos músculos respiratórios extra-diafragmáticos poderia, portanto, integrar a EAdi para uma avaliação completa do impulso respiratório neural [1,40].

### Esforço respiratório

Índices baseados na pressão desenvolvida pelos músculos respiratórios, como oscilações de pressão esofágica ( $\Delta P_{es}$ ) e pressão muscular respiratória ( $P_{mus}$ ), permitem a quantificação confiável do esforço inspiratório determinado pelo impulso respiratório neural [41]. Mesmo que  $\Delta P_{es}$  em níveis crescentes de PEEP não se correlacionou com mudanças na

a atividade elétrica do diafragma em pacientes com SDRA em um estudo [27], a condução da pressão transpulmonar durante a inspiração ativa depende em grande parte do  $\Delta P_{es}$  na presença de alto esforço respiratório e pode ser bastante difícil de prever ao monitorar apenas a pressão das vias aéreas [42]. A pressão gerada pelos músculos respiratórios ( $P_{mus}$ ) é calculado como a diferença entre a pressão de retração estática da parede torácica e  $\Delta P_{es}$ .  $P_{mus}$  valores superiores a 10 cmH<sub>2</sub>O pode indicar alto esforço [43]. A pressão negativa das vias aéreas gerada pela oclusão que ocorre durante os primeiros 0,1 s de uma inspiração, conhecida como  $P_{0,1}$ , é comumente usado como um índice de movimentação respiratória [44]. Em indivíduos saudáveis,  $P_{0,1}$  varia entre 0,5 e 1,5 cmH<sub>2</sub>O.  $P_{0,1}$  valores consistentemente acima de 3-4 cmH<sub>2</sub>O indica alto impulso respiratório neural e alto trabalho respiratório [45, 46].  $P_{0,1}$  depende da integridade da transmissão neuromuscular. No entanto, em comparação com outros índices baseados no esforço respiratório, não é afetado por reduções moderadas da força muscular respiratória, portanto, representando um índice confiável de drive respiratório mesmo em pacientes com fraqueza muscular [47].

### Padrão de respiração

A interpretação do padrão respiratório como substituto do impulso respiratório é um desafio em pacientes com SDRA. Em indivíduos saudáveis, os aumentos na demanda ventilatória são atendidos por aumentos iniciais na  $V$  com tempo inspiratório constante ( $T_{eu}$ ), resultando em fluxo inspiratório médio alto ( $V/T_{eu}$ ), que reflete alta unidade [48–50]. Da mesma forma, alta  $V$  (e alto  $V/T_{eu}$ ) em pacientes com SDRA com respiração espontânea sugerem aumentos perigosos no drive respiratório tanto durante o não invasivo [51] e ventilação mecânica invasiva [52]. O aumento da frequência respiratória ocorre apenas quando o drive respiratório é três a quatro vezes maior que o normal e é detectado por uma proporção aumentada de  $T_{eu}$  e duração total da respiração ( $T_{eu}/T_{pequeno}$ ) [49,50]. No entanto, diminuição da complacência respiratória [53] e fraqueza muscular podem limitar o aumento  $V$  na SDRA [54]. O aumento do impulso respiratório neural pode levar a aumentos precoces na frequência respiratória com diminuição  $T_{eu}$  [55] e o índice de respiração rápida e superficial (frequência respiratória dividida pelo volume corrente) [56] pode indicar alta movimentação com demanda ventilatória insatisfeita.

Finalmente, o alto drive respiratório devido à carga mecânica ou demanda metabólica resulta em uma redução da variabilidade fisiológica da respiração [57].

Como falta um “padrão ouro” para avaliação clínica do drive respiratório, a avaliação multinível pode ser a abordagem mais informativa. Enquanto as medições mais próximas dos centros cerebrais refletem de forma mais confiável o impulso neural, os parâmetros a jusante (ou seja, a amplitude e a taxa de mudanças no volume e pressão pulmonar que resultam na ventilação) fornecem informações sobre a magnitude da

Tabela 1 Ferramentas de monitoramento para movimentação respiratória

Parâmetro <sup>Uma</sup>	Fisiológico nível	Ferramenta de monitoramento	Vantagens	Limitações
EAdi	Cateter esofágico de saída neural com eletrodos		Perto da unidade neural [32]; faixas alterações no drive neural (devido a alterações na função do diafragma, mecânica respiratória ou assistência ventilatória) [34,35]	Variabilidade interindividual [33]; avalia apenas a atividade do diafragma; disponível apenas em um tipo de ventilador [32]
Eletromiografia	Saída neural	Eletrodos de superfície	Avaliação da atividade de diafragma e músculos extra-diafragmáticos	Tecnicamente exigente; não rotineiramente disponível
PO.1	Respirando esforço	Ventilador	Medição automática disponível em alguns ventiladores; não afetado pela mecânica respiratória [44] e fraqueza muscular moderada [47]; boa correlação com o trabalho respiratório [44]	Variabilidade respiração a respiração; indireto medida em alguns ventiladores; a precisão dos valores absolutos varia de acordo com o modo do ventilador
Dispneia	Saída neural e respiração esforço	Perguntas guiadas, escalas visuais, avaliação clínica (por exemplo, Escala de Observação de Desconforto Respiratório)	Parâmetro abrangente; poderia refletir a distância entre o cérebro e a curva de ventilação [59, 62]	Conta com a colaboração do paciente e Capacidade de comunicar; afetada por fatores emocionais e cognitivos (dor, ansiedade, delírio, etc.) [59]
Pressão esofágica balanços	Respirando esforço	Manometria esofágica	Estima contribuições de extra-músculos diafragmáticos [41]	Insensível ao esforço necessário para expandir a parede torácica; afetada pela função muscular [41]
Pmus	Respirando esforço	Manometria esofágica	Melhor indicador de esforço, bem com trabalho de respiração [43]	Requer medição de elástico pressão de retração da parede torácica em condições passivas; afetado pela função muscular
Uso de acessório inspiratório e músculos expiratórios	Respirando esforço	Inspeção visual	Avaliação da atividade de músculos diafragmáticos [37]	Alta variabilidade interobservador, qualidade avaliação provisória [37,38]; afetado pela função muscular
Frequência respiratória	Ventilatório resposta	Ventilador ou inspeção visual	Fácil de avaliar à beira do leito	Variabilidade interindividual nos valores em repouso e durante o estresse [50]; afetados pela mecânica respiratória, função muscular [53-55], dor e estado emocional
RSBI	Ventilatório resposta	Ventilador	Fácil de avaliar à beira do leito	Afetado pela mecânica respiratória e função muscular; desenvolvido como um preditor de falha de desmame e não como um substituto para a unidade
Fluxo inspiratório médio (Vt/Ti)	Ventilatório resposta	Ventilador/cateter esofágico com eletrodos ou manometria	Alto Vt/Ti reflete consistentemente alta movimentação [48-50]	O tempo inspiratório neural requer EAdi [32]; afetado pela função muscular

EAdi atividade elétrica do diafragma crural, PO.1 pressão de oclusão das vias aéreas, P<sub>es</sub> pressão esofágica, P<sub>mus</sub> pressão gerada pelos músculos respiratórios, RSBI índice de respiração superficial rápida, V volume corrente, T<sub>ei</sub> tempo inspiratório

<sup>Uma</sup> Os índices baseados na saída neural refletem mais de perto o impulso respiratório neural. No entanto, podem estar dissociados do esforço respiratório e da resposta ventilatória devido à disfunção neuromuscular ou à mecânica respiratória comprometida. Os índices "a jusante" (com base no esforço respiratório e na resposta ventilatória) podem subestimar o impulso respiratório neural, mas refletem mais de perto os efeitos potencialmente prejudiciais do impulso na lesão pulmonar

estresse pulmonar gerado pela ventilação espontânea, que é o determinante do P-SILI [58]. A dispneia resulta do desequilíbrio entre a carga e a capacidade muscular ou do desequilíbrio entre a saída motora e a expansão pulmonar [59]. A complexa rede neural envolvida na dispneia recebe informações aferentes sobre a saída motora respiratória do tronco encefálico e do córtex motor [60], bem como múltiplos feedbacks sensoriais dos quimiorreceptores e mecanorreceptores do pulmão e da parede torácica [61]. A percepção da dispneia depende da

integração desta informação motora e sensorial, modulada pela emoção [62]. Portanto, a avaliação da dispneia à beira do leito poderia permitir estimar a distância entre as curvas cerebrais e ventilatórias.

## Impacto clínico do impulso respiratório anormal em indivíduos com SDRA

### Consequências fisiológicas e clínicas do alto drive respiratório

O uso de modos ventilatórios parcialmente suportados em pacientes com SDRA poderia trazer a vantagem de diminuir a sedação, melhorar a hemodinâmica e preservar a função muscular respiratória. No entanto, as indicações para preservar ou restaurar a respiração espontânea em pacientes com SDRA ainda são controversas, pois, se o drive respiratório não for controlado e causar esforços respiratórios espontâneos vigorosos, isso piora a lesão pulmonar e diafragmática.[31,63,64](#)].

Os mecanismos subjacentes à lesão pulmonar adicional devido a esforços elevados são múltiplos e complementares. *Alta pressão transpulmonar* durante a inspiração e *grandes volumes de maré* determinar um aumento no estresse e tensão pulmonar. Paciente-ventilador *assíncrono* devido ao alto esforço inspiratório, como o duplo disparo, também pode levar a um volume corrente elevado.[65](#)]. Mesmo na presença de proteção *Ve* pressão, a lesão regional ainda pode ocorrer devido a *aumento do estresse local* em regiões pulmonares atelectásicas dependentes devido ao comportamento sólido do pulmão doente. Além disso, a diminuição da pressão pleural gerada pela contração diafragmática é maior nas regiões pulmonares dependentes que extraem ar de regiões não dependentes antes que o fluxo do ventilador atinja os alvéolos (ou seja, *pendelluft oculto* fenômeno) [\[66\]](#). A distribuição do volume corrente dentro dos pulmões é geralmente mais homogênea durante a respiração espontânea em comparação com a ventilação controlada, mas um esforço muito alto pode levar a *heterogeneidade da ventilação* com uma porção maior de volumes de maré atingindo regiões dependentes. O aumento da pressão pleural negativa durante o esforço respiratório vigoroso também *umenta a pressão vascular transmural*, que promove edema pulmonar adicional devido ao aumento da perfusão pulmonar e menor pressão alveolar.[67](#)].

Poucos estudos experimentais em animais mostram que o alto esforço inspiratório devido ao excesso de carga inspiratória pode induzir a inflamação do diafragma.[68,69](#)] e promover lesão do diafragma [\[70\]](#).

O impacto clínico desses mecanismos ainda precisa ser totalmente definido. Do ponto de vista da lesão pulmonar, estudos sobre os efeitos do uso precoce de bloqueadores neuromusculares na SDRA são controversos.[52](#)] e alguns artigos piloto relataram efeitos benéficos da respiração espontânea preservada versus ventilação controlada na aeração pulmonar [\[39\]](#). No que diz respeito à função do diafragma, um pequeno estudo clínico em pacientes críticos relatou que o esforço inspiratório elevado pode levar ao aumento da espessura do diafragma (o que pode refletir lesão estrutural) e à ventilação mecânica prolongada.[71](#)].

### Modulação do impulso respiratório no ambiente clínico

Idealmente, o controle do impulso respiratório na SDRA deve reduzir a dissociação entre o cérebro e as curvas de ventilação.[11](#)]. O drive respiratório elevado pode ser considerado “apropriado” quando o estímulo ativador pode ser corrigido pelo aumento da resposta ventilatória. Este é o caso da hipercapnia e hipoxemia. O aumento da ventilação é a resposta fisiológica que visa corrigir essas alterações. Por outro lado, vários estímulos que aumentam a atividade dos centros respiratórios na SDRA não são modificados pelo feedback ventilatório. Por exemplo, inflamação, dor e ansiedade induzem um alto impulso respiratório “inapropriado”. No caso de um alto drive respiratório neural adequado, o tratamento deve facilitar a resposta ventilatória (por exemplo, aumentando o suporte ventilatório); por outro lado, a alta condução inadequada requer um tratamento específico (por exemplo, medicamentos para ansiólise). No contexto da SDRA,

Múltiplas estratégias estão disponíveis para modular o impulso respiratório e/ou esforço em pacientes com SDRA, de acordo com as causas e mecanismos subjacentes do aumento do impulso (Tabela 2). Estes incluem modos e configurações de suporte respiratório, medicamentos e intervenções não farmacológicas.

### Intervenções para controle do drive respiratório

#### Suporte respiratório não invasivo

O aumento do drive respiratório é uma marca registrada da insuficiência respiratória aguda desde o início, com o início agudo da dispneia como o principal sintoma de apresentação.[58](#)]. O manejo inicial recomendado agora pode incluir várias formas de suporte respiratório não invasivo: alto fluxo nasal (FNH) [\[72\]](#), pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e ventilação não invasiva com pressão positiva (VNI) [\[73\]](#). Essas opções podem modular diretamente o drive respiratório, ainda que por mecanismos diferentes, gerando consequências clínicas relevantes (Tabela 3).

NHF pode reduzir a movimentação por lavagem de CO<sub>2</sub> das vias aéreas superiores, diminuição do CO<sub>2</sub> produção após diminuição do esforço inspiratório, melhora da oxigenação e melhora da complacência pulmonar dinâmica.[74](#)].

O CPAP modula potencialmente o impulso, melhorando a oxigenação por meio de pressão positiva nas vias aéreas, entrega otimizada de oxigênio e melhora da mecânica pulmonar.[75](#)].

A VNI pode diminuir o impulso respiratório por vários mecanismos: descarregar os músculos respiratórios do esforço inspiratório, o que também reduz o DC<sub>2</sub> produção; também

**Tabela 2 Determinantes do impulso respiratório aumentado na SDRA, mecanismos associados e intervenções potenciais para controlar o impulso**

Determinante	Etiologias comuns	Mecanismos	Intervenções potenciais (conforme apropriado)
Hipercapnia	↑ Espaço morto, ↑ pulmão e peito elastância da parede, ↑ CO <sub>2</sub> Produção	Estimulação de quimiorrecepção central e periférica tors [3,5,14,15]	Suporte ventilatório; febre e controle da dor; sedação; ECCO <sub>2</sub> R [95]
Hipoxemia	↑ Shunt intrapulmonar, V/Q incompatibilidade, ↑ VO <sub>2</sub> /FAZ <sub>2</sub>	Estimulação de quimiorreceptores periféricos [4,16]	FiO <sub>2</sub> [78,79], PEEP [26,27]; mecânico ventilação suporte cardiovascular (fluidos, inotrópicos, vasopressores, transfusão de hemácias); ECMO
Metabólico acidose	Choque, lesão renal aguda	Estimulação de quimiorrecepção central e periférica-tors [16]	Suporte cardiovascular; bicarbonato; RRT
Inflamação	SDRA, P-SILI, sepse	Aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos à hipoxemia; estimulação de quimiorreceptores pulmonares (fibras C) [19-21]; estimulação direta dos centros respiratórios por citocinas.24]	Tratamento etiológico; pulmão e diafragma suporte ventilatório mecânico protetor
Pulmão atelectatis	Edema pulmonar, inflamatório células, atelectasia de reabsorção	↓ Atividade inibitória do pulmão de adaptação lenta mecanorreceptores [20]	PEEP [26,27] e suporte respiratório; propenso posicionamento; fisioterapia
Agitação	Ansiedade, dor, dificuldade respiratória	↑ Entrada descendente [28]	Suporte respiratório; sedação ou ansiólise; tratamentos não farmacológicos (e potencialmente farmacológicos) de delírium [93,94]
Pobre paciente-ventilador interação	↑ Elastância do pulmão e da parede torácica levando à falta de fluxo e aumento da carga inspiratória; PEEP intrínseca causando disparo retardado	↑ Entrada descendente devido ao desconforto; ↓ inspiração tória devido ao descompasso entre a inflação mecânica e tempo inspiratório neural [30]; estimulação do centro e quimiorreceptores periféricos no caso de hipercapnia	Ajuste as configurações de ventilação, altere a ventilação modos de ção [80-82], titular a sedação, considerar bloqueio neuromuscular [58]

ARDS síndrome da insuficiência respiratória aguda, CO<sub>2</sub> dióxido de carbono, FAZ<sub>2</sub> entrega de oxigênio, ECCO<sub>2</sub>R CO extracorpóreo remoção, ECMO oxigenação por membrana extracorpórea, FiO<sub>2</sub> fração inspirada de oxigênio, PEEP pressão expiratória final positiva, P-SILI lesão pulmonar autoinfligida pelo paciente, RRT terapia de substituição renal, VO<sub>2</sub> consumo de oxigênio, V/Q ventilação/perfusão

como melhorar a oxigenação e a mecânica pulmonar através do aumento da PEEP [76].

No entanto, esses efeitos podem ser mitigados por efeitos fisiológicos concorrentes. CPAP pode causar CO<sub>2</sub> reinalação e diminuição da eficiência do CO<sub>2</sub> depuração que poderia diminuir os efeitos positivos sobre o impulso respiratório. Durante a VNI, a intolerância do paciente ou vazamentos de ar podem resultar na remoção intermitente da máscara e promover dessincronia paciente-ventilador, o que, por sua vez, pode aumentar o impulso respiratório por desconforto e interrupção do sono. Finalmente, a VNI descarrega os músculos respiratórios aplicando pressão positiva nas vias aéreas durante a inspiração, o que pode levar a uma pressão transpulmonar inalterada ou mesmo aumentada e lesão pulmonar adicional.77].

### Ventilação mecânica invasiva

Quando a ventilação mecânica invasiva é instituída, muitas vezes há uma fase inicial de sedação profunda, que pode diminuir o drive respiratório e, ocasionalmente, um período de bloqueio neuromuscular, que elimina o esforço respiratório. Uma vez que a respiração assistida é restaurada, o impulso respiratório alto descontrolado também pode ser retomado.63]. Nesse contexto, a escolha do modo e das configurações ventilatórias deve ter como objetivo diminuir a dissociação

entre o cérebro e as curvas de ventilação, limitando os riscos de lesão pulmonar adicional. Quando a resposta ventilatória corresponde ao impulso respiratório neural, o controle do impulso é crucial para garantir a proteção pulmonar. Por outro lado, na presença de grande dissociação entre o cérebro e as curvas de ventilação, a proteção pulmonar poderia ser mantida mesmo na presença de impulso respiratório neural aumentado; no entanto, ajustar as configurações para diminuir essa dissociação pode ter benefícios adicionais, como melhorar a dispneia e prevenir padrões respiratórios anormais (por exemplo, respiração rápida e superficial).

Os modos de ventilação assistida mais usados são o controle assistido de pressão/volume e o suporte de pressão. Durante o controle de assistência, o fluxo inspiratório de pico mais alto fornecido pelo modo baseado em pressão pode corresponder melhor à necessidade de indivíduos dispneicos com SDRA e mitigar o impulso, mas, ao mesmo tempo, a presença de impulso inspiratório alto pode levar a volumes correntes elevados, que não são pulmonares. -protetor. Por outro lado, o controle de volume assistido permite o controle preciso do volume corrente definido e a condução da pressão transpulmonar independente da movimentação do paciente, mas a movimentação alta ainda pode gerar pendelluft oculto e hiperdistensão regional.65].

Durante o PSV, configurações simples como nível de suporte, PEEP e  $FiO_2$  [78,79] poderia influenciar o impulso respiratório. Mecanismos potenciais de benefício incluem descarga dos músculos respiratórios, mecânica melhorada e melhor oxigenação. Ao contrário, o drive aumenta quando o suporte do ventilador é reduzido. No entanto, níveis de ventilação desprotegidos não devem ser tolerados para cumprir o impulso respiratório do paciente durante a PSV: voltar para ventilação controlada pode ser mais seguro quando a pressão de platô inspiratório for superior a 30 cmH<sub>2</sub>O, Vt maior que 6–8 ml/kg de peso corporal previsto e níveis elevados de  $FiO_2$  (por exemplo, > 80%) são necessários [58]. Modos alternativos de ventilação assistida com suporte não fixo proporcional à atividade elétrica do diafragma [80] ou a uma faixa desejada de trabalho respiratório realizado pelo paciente [81] estão surgindo como alternativas possivelmente mais seguras para aumentar o suporte sem risco de lesão pulmonar adicional excessiva. De fato, durante esses modos, o drive diminui quando o suporte do ventilador é aumentado, mas, ao mesmo tempo, o  $V_e$  e a pressão inspiratória aumenta apenas até um ponto abaixo dos limiares seguros, provavelmente devido aos reflexos preservados que limitam os volumes pulmonares. Finalmente, introduzindo artificialmente alguma variabilidade dentro

o padrão respiratório por pressão de suporte ruidosa [82] ou por grandes respirações cíclicas (ou seja, usando “suspiros”) [83] demonstrou modular com segurança o aumento do impulso respiratório, melhorando a oxigenação ou a mecânica respiratória, ou através do efeito Hering-Breuer, ou todos os anteriores.

A ventilação com liberação de pressão nas vias aéreas (APRV) é um modo que permite respirações espontâneas sem suporte em dois níveis de pressão (baixo e alto) [84]. Quando o APRV é definido com uma frequência relativamente baixa (10–12 bpm) e uma inspiração para expiração (EUE) de 1:1–1:0,8, as alterações de pressão mandatórias não sincronizadas geram respirações mecânicas que podem aliviar o impulso respiratório do paciente e também ser usadas para estimar a pressão gerada por respirações espontâneas (por exemplo, pressão delta semelhante para  $V_e$ ) [85].

### Intervenções farmacológicas

Medicamentos que podem induzir depressão respiratória são comumente usados para analgesia em pacientes de UTI. No entanto, como a maioria desses medicamentos está associada a efeitos adversos de curto e longo prazo, seu uso deve ser minimizado e seus efeitos monitorados de perto. Uso de sedativos ou analgésicos com o único propósito de

**Tabela 3 Efeitos fisiológicos de diferentes modos de suporte respiratório e ventilação não invasivos e invasivos**

	Unidade neural	Mecanismos unidade decrescente	Mecanismos aumentando a unidade	Condução $P_{eu}$	Mecanismos direção decrescente $ing P_{eu}$	Mecanismos aumentando a direção $ing P_{eu}$
<b>Suporte não invasivo</b>						
Máscara Venturi	Alto	Aumento da $FiO_2$ definida <sup>2</sup>	Colapso pulmonar, hipoxemia	Alto	–	Alto esforço e má respiração mecânica
CNAF	Reduzido	Aumento alveolar $FiO_2$ , pequeno efeito PEEP, $CO_2$ desmaio	Colônia pulmonar residual lapso	Reduzido	Esforço reduzido	Má respiração mecânica
Capacete CPAP	Reduzido	PEEP mais alto	$CO_2$ respirando novamente	Inalterado ou aumentou	Respiração melhorada mecânica histórica	Alto esforço
NVI	De alto a quase suprimido	PEEP mais alto, pressão positiva Apoio, suporte	Desconforto	Aumentou	Respiração melhorada mecânica histórica	Pressão positiva das vias aéreas certeza durante a inspiração <b>ração+resíduo</b> esforço
<b>Ventilação invasiva</b>						
PSV	De alto a quase suprimido	PEEP mais alto, pressão positiva Apoio, suporte	Assincronias, desconforto, pobre paciente-ventilador correspondência de fluxos	Normal a alto	Respiração melhorada mecânica histórica	Pressão positiva das vias aéreas certeza durante a inspiração <b>ração+resíduo</b> esforço
APRV	Reduzido	PEEP mais alta, man-respirações datórias	Desconforto, baixo Vt	Reduzido	Respiração melhorada mecânica tória, diminuição do esforço	Alto esforço
Auxiliar/ controle MV	Baixo	PEEP mais alto, Vt fixo ou DP	Assincronias, desconforto, baixo Vt	Normal a alto	Respiração melhorada mecânica histórica	Pressão positiva das vias aéreas certeza durante a inspiração <b>ração+resíduo</b> esforço

$P_{eu}$  pressão transpulmonar,  $FiO_2$  fração inspirada de oxigênio, PEEP pressão expiratória final positiva, CNAF cânula nasal de alto fluxo,  $CO_2$  dióxido de carbono, CPAP pressão positiva contínua nas vias aéreas, NV ventilação não invasiva, PSV ventilação de suporte de pressão, APRV ventilação de liberação de pressão das vias aéreas, MV ventilação mecânica, V volume corrente, PD pressão motriz

o controle do impulso respiratório pode ser desvantajoso. Pode ser mais apropriado procurar primeiro o principal motivo que leva ao aumento do impulso respiratório (por exemplo, "lutar contra o ventilador" ou dor) e escolher o medicamento que o visa especificamente.

#### Medicamentos para a dor

A depressão respiratória induzida por opióides é reconhecida há muito tempo. Um estudo de 1975 sobre morfina subcutânea administrada a indivíduos saudáveis [86], demonstrou resposta ventilatória alterada à hipercapnia, com diminuição da inclinação da ventilação minuto/ $\text{PaCO}_2$  curva. Altas doses de opióides intravenosos diminuem a atividade elétrica dos músculos inspiratórios em indivíduos tolerantes a opióides [87]. Os opióides são amplamente utilizados na UTI para analgesação, mas poucos estudos avaliaram seus efeitos sobre o impulso respiratório. O remifentanil diminui a frequência respiratória e aumenta o cronômetro expiratório sem modificar a  $\text{EAdi}$  em pacientes críticos em ventilação assistida [88]. As razões para esse efeito limitado podem ser o uso de doses mais baixas em comparação com as usadas por usuários de opióides e/ou o aumento do drive respiratório de pacientes críticos. Assim, os opióides podem ser de valor limitado para controlar o impulso respiratório e o risco de P-SILI em pacientes com SDRA.

#### Drogas que modulam a agitação e a ansiedade

Tanto os anestésicos gerais intravenosos quanto os inalatórios reduzem o drive respiratório e foram testados em pacientes intubados na UTI, com o Propofol mostrando um efeito depressivo respiratório mais pronunciado do que o isoflurano ou o sevoflurano [89]. No entanto, o nível de sedação necessário para obter um impacto significativo de tais mediações no impulso respiratório pode ser muito profundo para ser clinicamente aceitável.

A dexmedetomidina surgiu recentemente como uma droga alternativa para sedação em vigília com o potencial de reduzir a incidência de delírium. No entanto, a dexmedetomidina não afeta a resposta ventilatória hipercápnica em voluntários saudáveis [90] e não modifica a frequência respiratória e as trocas gasosas em pacientes de UTI em comparação ao placebo [91].

Os benzodiazepínicos estão associados a muitos efeitos adversos em pacientes de UTI e podem ser inferiores a outros sedativos, como sugerido por vários ensaios clínicos [92]. O uso de benzodiazepínicos para suprimir o impulso respiratório pode não ser uma abordagem ideal na maioria dos pacientes.

#### Novas perspectivas farmacológicas

Finalmente, um estudo recente sugeriu que a paralisia muscular parcial por agentes bloqueadores neuromusculares em baixas doses poderia obter volumes correntes e pressões inspiratórias protetoras em pacientes com insuficiência respiratória aguda e alto impulso respiratório descontrolado durante a ventilação assistida [52]. No entanto, é importante notar que o uso

de agentes bloqueadores neuromusculares induzirá um súbito desacoplamento entre o impulso respiratório e a eficiência muscular e seu impacto no impulso respiratório e no conforto do paciente precisa ser melhor avaliado e compreendido.

#### Intervenções não farmacológicas

O desenvolvimento futuro do controle do drive respiratório em pacientes hipoxêmicos pode estar relacionado a intervenções não farmacológicas, como musicoterapia direcionada e  $\text{CO}$  extracorpóreo remoção ( $\text{ECCO}_2\text{R}$ ). Estudos anteriores descreveram uma possível interação de feed forward entre o ritmo da música e o padrão respiratório de indivíduos saudáveis e de UTI: isso gera a fascinante hipótese de que a música poderia atuar como um modulador do impulso respiratório [93], potencialmente capaz de substituir as entradas metabólicas, diminuindo o estresse e a ansiedade e aumentando o conforto (ou seja, diminuindo o impulso comportamental) [94].

$\text{ECCO}_2\text{R}$  diminui a quantidade de  $\text{CO}_2$  que deve ser eliminado pelos pulmões: isso, em vez de modificar o impulso neural cerebral, simplesmente moverá a hipérbole metabólica para baixo, reduzindo assim a  $\text{PaCO}_2$  real. O nível de ventilação minuto. No caso de indivíduos estáveis em recuperação de SDRA, nos quais a inclinação do drive cerebral é menos acentuada e a hipérbole metabólica mais próxima de indivíduos saudáveis, a diminuição do  $\text{VCO}_2$  através do pulmão natural por  $\text{ECCO}_2\text{R}$  diminui a ventilação para níveis mínimos [95]. Nos pacientes mais graves com drive respiratório extremamente alto e com a hipérbole metabólica significativamente deslocada para cima, a eficácia da redução da ventilação por  $\text{ECCO}_2\text{R}$  deve ser mais limitada, conforme indicado pelos dados piloto [96]. Além disso, até o momento, o ônus da  $\text{ECCO}_2\text{R}$  As complicações relacionadas ao R são muito altas para considerar o controle do drive respiratório uma indicação para seu uso, em pacientes não intubados com SDRA menos grave. Como  $\text{ECCO}_2\text{R}$  Os sistemas R se tornam mais seguros com os avanços da tecnologia e a relação risco-benefício melhora,  $\text{ECCO}_2\text{R}$  pode se tornar um método mais atraente de controlar o impulso respiratório e evitar mais lesões pulmonares em pacientes com SDRA.

#### Conclusões

O impulso respiratório pode representar uma síntese única de mecanismos fisiopatológicos complexos subjacentes e acompanhantes da SDRA. A movimentação mais alta não apenas pode estar correlacionada com a gravidade da SDRA, mas, se não for administrada com cuidado, pode contribuir para a lesão do pulmão e do diafragma. Assim, o monitoramento do impulso respiratório e as intervenções capazes de limitar seus efeitos dentro dos limites fisiológicos devem ser as principais prioridades do médico de UTI que cuida de indivíduos com SDRA.

**Detalhes do autor**

1Dipartimento di Anestesia, Rianimazione ed Emergenza-Urgenza, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università Degli Studi Di Milano, Via F. Sforza 35, 20122 Milan, Italy.2Departamento de Fisiopatologia e Transplante, Universidade de Milão, Milão, Itália.3Center for Acute Respiratory Failure, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons/New York-Presbyterian Hospital, Nova York, NY, EUA.

**Reconhecimentos**

A presente revisão foi apoiada, em parte, por financiamento departamental (ES e TM). A fonte de financiamento não teve nenhum papel em nenhum aspecto do presente trabalho. O autor correspondente teve a responsabilidade final pela decisão de enviar para publicação.

**Contribuições do autor**

ES, TM e DB conceberam a revisão. ES e TM realizaram a busca dos artigos e redigiram o manuscrito. Todos os autores revisaram o manuscrito quanto ao conteúdo intelectual crítico.

**Conformidade com os padrões éticos****Conflitos de interesse**

ES e JRB não possuem nenhum conflito de interesses a divulgar. TM relata taxas pessoais de Drager, Fisher e Paykel e Mindray, fora do trabalho enviado. A AP informa honorários pessoais de Maquet, Novalung/Xenios, Baxter e Boehringer Ingelheim, fora do trabalho submetido. DB relata subsídios de tecnologias ALung, honorários pessoais de Baxter, honorários pessoais de BREETHE, honorários pessoais de Xenios, outros de Hemovent, fora do trabalho submetido.

**Estratégia de busca e critérios de seleção**

As referências para esta revisão foram identificadas por meio de buscas no PubMed por artigos publicados de janeiro de 1950 a julho de 2019, usando os termos "respiratory drive", "spontaneous breath" e "acute airway distress syndrome". Os artigos resultantes dessas buscas e as referências relevantes citadas nesses artigos foram revisados. Foram incluídos artigos publicados em inglês.

**Nota do editor**

A Springer Nature permanece neutra em relação a reivindicações jurisdicionais em mapas publicados e afiliações institucionais.

Recebido: 11 de outubro de 2019 Aceito: 16 de janeiro de 2020

Publicado online: 3 de fevereiro de 2020

**Referências**

- Rekling JC, Feldman JL (1998) Complexo PreBötzing e neurônios marcapasso: local hipotético e núcleo para geração de ritmo respiratório. *Annu Rev Physiol* 60:385–405
- Del Negro C, Hayes J (2008) Um mecanismo de 'marcapasso de grupo' para o ritmo respiratório. *geração. J Physiol* 586:2245–2246
- Smith CA, Rodman JR, Chenuel BJ, Henderson KS, Dempsey JA (2006) Tempo de resposta e sensibilidade da resposta ventilatória ao CO<sub>2</sub> em cães intactos não anestesiados: quimiorreceptores centrais vs. periféricos. *J Appl Physiol* (1985) 100:13–19
- Mohan R, Duffin J (1997) O efeito da hipóxia na resposta ventilatória ao dióxido de carbono no homem. *Respir Physiol* 108:101–115
- Forster HV, Pan LG, Lowry TF, Serra A, Wenninger J, Martino P (2000) Importante papel dos aferentes quimiorreceptores carotídeos no controle da respiração de mamíferos adultos e neonatais. *Respir Physiol* 119:199–208
- Eldridge FL (1994) Integração central de mecanismos na hiperpnéia do exercício. *Exercício de Esportes Científicos Médicos* 26:319–327
- Tobin MJ, Perez W, Guenther SM, D'Alonzo G, Dantzker DR (1985) (1986) Padrão respiratório e comportamento metabólico durante a antecipação do exercício. *J Appl Physiol* 60:1306–1312
- Mahamed S, Ali AF, Ho D, Wang B, Duffin J (2001) A contribuição dos impulsos quimiorreflexos para a respiração em repouso no homem. *Exp Physiol* 86:109–116
- Fink B, Hanks E, Ngai S, Papper E (1963) Regulação central da respiração durante anestesia e vigília. *Ann NY Acad Sci* 109:892–900
- Evans KC, Dougherty DD, Schmid AM, Scannell E, McCallister A, Benson H, Dusek JA, Lazar SW (2009) Modulação da respiração espontânea via circuito límbico/paralímbico-bulbar: um estudo de fMRI relacionado a eventos. *Neuroimagem* 47:961–971
- Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D, (2019) Unidade respiratória em pacientes críticos: fisiopatologia e implicações clínicas. *Am J Respir Crit Care Med*
- Ferluga M, Lungelo U, Blanch L (2018) Espaço morto na síndrome do desconforto respiratório agudo. *Ann Transl Med* 6:388
- Gattinoni L, Pesenti A (2005) O conceito de "pulmão do bebê". *Medicina Intensiva* 31:776–784
- Mulkey DK, Stornetta RL, Weston MC, Simmons JR, Parker A, Bayliss DA, Guyenet PG (2004) Controle respiratório por neurônios quimiorreceptores de superfície ventral em ratos. *Nat Neurosci* 7:1360–1369
- Takakura AC, Moreira TS, Colombari E, West GH, Stornetta RL, Guyenet PG (2006) Entradas de quimiorreceptores periféricos para núcleo retrotrapezoide (RTN) CO<sub>2</sub>neurônios sensíveis em ratos. *J Physiol* 572:503–523
- Linton RA, Poole-Wilson PA, Davies RJ, Cameron IR (1973) Uma comparação da resposta ventilatória ao dióxido de carbono por métodos de estado estacionário e de reinalação durante acidose metabólica e alcalose. *Clin Sci Mol Med* 45:239–249
- Jacono FJ, Peng YJ, Nethery D, Fares JA, Lee Z, Kern JA, Prabhakar NR (1985) (2006) A lesão pulmonar aguda aumenta a resposta ventilatória hipóxica na ausência de hipoxemia sistêmica. *J Appl Physiol* 101:1795–1802
- Bauer TT, Montón C, Torres A, Cabello H, Fillela X, Maldonado A, Nicolás JM, Zavala E (2000) Comparação dos níveis de citocinas sistêmicas em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia grave e controles. *Tórax* 55:46–52
- Paintal AS (1973) Receptores sensoriais vagais e seus efeitos reflexos. *Fisiol Rev* 53:159–227
- Lin S, Walker J, Xu L, Gozal D, Yu J (2007) Comportamentos de receptores sensoriais pulmonares durante o desenvolvimento de lesão pulmonar aguda no coelho. *Exp Physiol* 92:749–755
- Lee LY, Pisarri TE (2001) Propriedades aferentes e funções reflexas de fibras C broncopulmonares. *Respir Physiol* 125:47–65
- Trenchard D, Gardner D, Guz A (1972) Papel das fibras nervosas aferentes vagais pulmonares no desenvolvimento da respiração rápida e superficial na inflamação pulmonar. *Clin Sci* 42:251–263
- Pisarri TE, Yu J, Coleridge HM, Coleridge JC (1986) Atividade de fundo em fibras C vagais pulmonares e seus efeitos na respiração. *Respir Physiol* 64:29–43
- Jacono FJ, Mayer CA, Hsieh YH, Wilson CG, Dick TE (2011) Os níveis de citocinas no pulmão e no tronco cerebral estão associados a mudanças no padrão respiratório em um modelo de lesão pulmonar aguda em roedores. *Respir Physiol Neurobiol* 178:429–438
- Hamilton RD, Winning AJ, Horner RL, Guz A (1988) O efeito da inflação do pulmão na respiração do homem durante a vigília e o sono. *Respir Physiol* 73:145–154
- Moreira TS, Takakura AC, Colombari E, West GH, Guyenet PG (2007) Inibição de entrada de adaptação lenta de receptores de estiramento do pulmão para quimiorreceptores do núcleo retrotrapezoide. *J Physiol* 580:285–300
- Morais CCA, Koyama Y, Yoshida T, Plens GM, Gomes S, Lima CAS, Ramos OPS, Pereira SM, Kawaguchi N, Yamamoto H, Uchiyama A, Borges JB, Vidal Melo MF, Tucci MR, Amato MBP, Kavanagh BP, Costa ELV, Fujino Y (2018) A pressão expiratória final positiva elevada torna o esforço espontâneo não prejudicial. *Am J Respir Crit Care Med* 197:1285–1296
- Tipton MJ, Harper A, Paton JFR, Costello JT (2017) A resposta ventilatória humana ao estresse: taxa ou profundidade? *J Physiol* 595:5729–5752
- Rozé H, Germain A, Perrier V, Dewitte A, Joannes-Boyau O, Fleureau C, Ouattara A (2015) Efeito do flumazenil na ativação elétrica do diafragma durante o desmame da ventilação mecânica após síndrome do desconforto respiratório agudo. *Br J Anaesth* 114:269–275
- Pham T, Telias I, Piraino T, Yoshida T, Brochard LJ (2018) Consequências e gestão de assincronia. *Crit Care Clin* 34:325–341
- Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y (2013) A comparação da respiração espontânea e paralisa muscular em duas gravidades diferentes de lesão pulmonar experimental. *Crit Care Med* 41:536–545
- Luo YM, Moxham J, Polkey MI (2008) Eletromiografia de diafragma usando um cateter esofágico: conceitos atuais. *Clin Sci (Londres)* 115:233–244
- Piquilloud L, Beloncle F, Richard JM, Mancebo J, Mercat A, Brochard L (2019) Informações transmitidas pela atividade diafragmática elétrica

- durante a respiração espontânea não estressada, estressada e assistida: um estudo fisiológico. *Ann Terapia Intensiva* 9:89
34. Rozé H, Lafrikh A, Perrier V, Germain A, Dewitte A, Gomez F, Janvier G, Ouattara A (2011) Titulação diária da assistência ventilatória ajustada neuralmente usando a atividade elétrica do diafragma. *Medicina Intensiva* 37:1087-1094
  35. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P (2008) Resposta fisiológica a níveis variados de pressão de suporte e assistência ventilatória ajustada neuralmente em pacientes com insuficiência respiratória aguda. *Medicina Intensiva* 34:2010-2018
  36. Liu L, Liu H, Yang Y, Huang Y, Liu S, Beck J, Slutsky AS, Sinderby C, Qiu H (2012) Eficiência neuroventilatória e prontidão para extubação em pacientes críticos. *Cuidado Crítico* 16:R143
  37. Parthasarathy S, Jubran A, Laghi F, Tobin MJ (1985) (2007) Sternomastoid, caixa torácica e atividade muscular expiratória durante a falha de desmame. *J Appl Physiol* 103:140-147
  38. Shi ZH, Jonkman A, de Vries H, Jansen D, Ottenheijm C, Girbes A, Spoelstra-de Man A, Zhou JX, Brochard L, Heunks L (2019) Disfunção muscular expiratória em pacientes críticos: rumo a uma melhor compreensão. *Medicina Intensiva* 45:1061-1071
  39. Pellegrini M, Hedenstierna G, Roneus A, Segelsjö M, Larsson A, Perchiazi G (2017) O diafragma atua como um freio durante a expiração para evitar o colapso pulmonar. *Am J Respir Crit Care Med* 195:1608-1616
  40. Schmidt M, Kindler F, Gottfried SB, Raux M, Hug F, Similowski T, Demoule A (2013) Dispneia e eletromiogramas inspiratórios de superfície em pacientes ventilados mecanicamente. *Medicina Intensiva* 39:1368-1376
  41. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, Rittayamai N, Mojoli F, Chiumello D, Piquilloud L, Grasso S, Jubran A, Laghi F, Magder S, Pesenti A, Loring S, Gattinoni L, Talmor D, Blanch L, Amato M, Chen L, Brochard L, Mancebo J (2016) Pressão esofágica e transpulmonar no cenário clínico: significado, utilidade e perspectivas. *Medicina Intensiva* 42:1360-1373
  42. Bertoni M, Telias I, Urner M, Long M, Del Sorbo L, Fan E, Sinderby C, Beck J, Liu L, Qiu H, Wong J, Slutsky AS, Ferguson ND, Brochard LJ, Goligher EC (2019) Um novo método não invasivo para detectar esforço respiratório excessivamente alto e pressão de condução transpulmonar dinâmica durante a ventilação mecânica. *Cuidado Crítico* 23:346
  43. Carteaux G, Mancebo J, Mercat A, Dellamonica J, Richard JC, Aguirre-Bermeo H, Kouatchet A, Beduneau G, Thille AW, Brochard L (2013) Ajuste à beira do leito da ventilação assistida proporcional para atingir uma faixa predefinida de esforço respiratório. *Crit Care Med* 41:2125-2132
  44. Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J (1975) Pressão de oclusão como medida da saída do centro respiratório no homem consciente. *Respir Physiol* 23:181-199
  45. Rittayamai N, Beloncle F, Goligher EC, Chen L, Mancebo J, Richard JM, Brochard L (2017) Efeito da sincronização inspiratória durante a ventilação controlada por pressão na distensão pulmonar e no esforço inspiratório. *Cuidados Intensivos Ann* 7:100
  46. Alberti A, Gallo F, Fongaro A, Valenti S, Rossi A (1995) P0.1 é um parâmetro útil na definição do nível de ventilação de pressão de suporte. *Medicina Intensiva* 21:547-553
  47. Holle RH, Schoene RB, Pavlin EJ (1984) Efeito da fraqueza muscular respiratória em P0.1 induzida por curarização parcial. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 57:1150-1157
  48. Clark FJ, von Euler C (1972) Sobre a regulação da profundidade e da taxa de respiração. *J Physiol* 222:267-295
  49. Hey EN, Lloyd BB, Cunningham DJ, Jukes MG, Bolton DP (1966) Efeitos de vários estímulos respiratórios na profundidade e frequência da respiração no homem. *Respir Physiol* 1:193-205
  50. Georgopoulos D, Mitrouska I, Bshouty Z, Webster K, Patakas D, Younes M (1997) Resposta respiratória ao CO<sub>2</sub> durante a ventilação com suporte de pressão em humanos normais conscientes. *Am J Respir Crit Care Med* 156:146-154
  51. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, Schortgen F, Brochard L, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A (2016) Falha da ventilação não invasiva para respiração hipoxêmica aguda de novo falha: papel do volume corrente. *Crit Care Med* 44:282-290
  52. Doorduyn J, Nolle JL, Roesthuis LH, van Hees HW, Brochard LJ, Sinderby CA, van der Hoeven JG, Heunks LM (2017) Bloqueio neuromuscular parcial durante suporte ventilatório parcial em pacientes sedados com volumes correntes elevados. *Am J Respir Crit Care Med* 195:1033-1042
  53. Arnal JM, Wysocki M, Nafati C, Donati S, Granier I, Corno G, Durand-Gasselín J (2008) Seleção automática de padrão respiratório usando ventilação de suporte adaptável. *Terapia Intensiva Med* 34:75-81
  54. Kallet RH, Hemphill JC, Dicker RA, Alonso JA, Campbell AR, Mackersie RC, Katz JA (2007) O padrão de respiração espontânea e o trabalho respiratório de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo e lesão pulmonar aguda. *Respir Care* 52:989-995
  55. Tobin MJ, Perez W, Guenther SM, Semmes BJ, Mador MJ, Allen SJ, Lodato RF, Dantzker DR (1986) O padrão de respiração durante tentativas bem-sucedidas e malsucedidas de desmame da ventilação mecânica. *Rev. Am Respir Dis* 134:1111-1118
  56. Yang KL, Tobin MJ (1991) Um estudo prospectivo de índices que predizem o resultado de ensaios de desmame da ventilação mecânica. *N Engl J Med* 324:1445-1450
  57. Brack T, Jubran A, Tobin MJ (1997) Efeito da carga elástica na atividade variacional da respiração. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1341-1348
  58. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A (2017) Ventilação mecânica para minimizar a progressão da lesão pulmonar na insuficiência respiratória aguda. *Am J Respir Crit Care Med* 195:438-442
  59. Schmidt M, Banzett RB, Raux M, Morélot-Panzini C, Dangers L, Similowski T, Demoule A (2014) Sofrimento não reconhecido na UTI: abordando a dispneia em pacientes ventilados mecanicamente. *Cuidados Intensivos Med* 40:1-10
  60. McCloskey D (1981) Descargas corolárias: comandos motores e percepção. In: Brooks, VB (eds) *Manual de fisiologia*. Sociedade Americana de Fisiologia, Washington, DC
  61. Widdicombe J (2009) Atividade aferente pulmonar: implicações para a sensação respiratória. *Respir Physiol Neurobiol* 167:2-8
  62. Peiffer C, Poline JB, Thivard L, Aubier M, Samson Y (2001) Substratos neurais para a percepção de dispneia induzida agudamente. *Am J Respir Crit Care Med* 163:951-957
  63. Leray V, Bourdin G, Flandreau G, Bayle F, Wallet F, Richard JC, Guérin C (2010) Um caso de pneumomediastino em paciente com síndrome do desconforto respiratório agudo em ventilação com pressão de suporte. *Respir Care* 55:770-773
  64. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y (2012) Respiração espontânea durante ventilação protetora pulmonar em um modelo experimental de lesão pulmonar aguda: pressão transpulmonar alta associada a forte esforço respiratório espontâneo pode piorar a lesão pulmonar. *Cuidados Críticos Med* 40:1578-1585
  65. Yoshida T, Nakahashi S, Nakamura MAM, Koyama Y, Roldan R, Torsani V, De Santis RR, Gomes S, Uchiyama A, Amato MBP, Kavanagh BP, Fujino Y (2017) A ventilação controlada por volume não previne a inflação prejudicial durante o esforço espontâneo. *Am J Respir Crit Care Med* 196:590-601
  66. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Beraldo MA, Costa EL, Tucci MR, Zin WA, Kavanagh BP, Amato MB (2013) Esforço espontâneo causa pendelluft oculto durante ventilação mecânica. *Am J Respir Crit Care Med* 188:1420-1427
  67. Yoshida T, Amato MBP, Kavanagh BP, Fujino Y (2019) Impacto da respiração espontânea durante a ventilação mecânica na síndrome do desconforto respiratório agudo. *Curr Opinião Crit Care* 25:192-198
  68. Vassilakopoulos T, Divangahi M, Rallis G, Kishta O, Petrof B, Comtois A, Hussain SN (2004) Expressão diferencial de genes de citocinas no diafragma em resposta à respiração resistiva extenuante. *Am J Respir Crit Care Med* 170:154-161
  69. Wang X, Jiang TX, Estrada JD, Redenbach DM, Reid WD (2005) Granulocitose e moléculas de adesão aumentadas após carga resistiva do diafragma. *Eur Respir J* 26:786-794
  70. Reid WD, Belcastro AN (2000) Curso de tempo de lesão do diafragma e atividade de calpaína durante carga resistiva. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1801-1806
  71. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, Rittayamai N, Lanys A, Tomlinson G, Singh JM, Bolz SS, Rubenfeld GD, Kavanagh BP, Brochard LJ, Ferguson ND (2015) Evolução da espessura do diafragma durante a ventilação mecânica. impacto do esforço inspiratório. *Am J Respir Crit Care Med* 192:1080-1088
  72. Mauri T, Wang YM, Dalla Corte F, Corcione N, Spinelli E, Pesenti A (2019) Nasal alto fluxo: fisiologia, eficácia e segurança no cenário de cuidados agudos, uma revisão narrativa. *Med de Emergência de Acesso Aberto* 11:109-120
  73. Patroniti N, Foti G, Manfio A, Coppo A, Bellani G, Pesenti A (2003) Capacete de cabeça versus máscara facial para pressão positiva contínua nas vias aéreas não invasiva: um estudo fisiológico. *Medicina Intensiva* 29:1680-1687

74. Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiaghi B, Carlesso E, Taccone P, Bottino N, Lissoni A, Spadaro S, Volta CA, Gattinoni L, Pesenti A, Grasselli G (2017) Suporte ideal por via nasal de alto fluxo cânula na insuficiência respiratória hipoxêmica aguda: efeitos do aumento das taxas de fluxo. *Medicina Intensiva* 43:1453-1463
75. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, Nicoli F, Del Forno M, Nava S, Ferrari G, Corradi F, Pelosi P, Bignamini A, Tarsia P, Cosentini R (2014) Capacete CPAP vs. oxigenoterapia em hipoxemia grave insuficiência respiratória por pneumonia. *Medicina Intensiva* 40:942-949
76. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, Mancebo J, Brochard L (2005) Efeitos fisiológicos da ventilação não invasiva durante lesão pulmonar aguda. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1112-1118
77. Grieco DL, Menga LS, Raggi V, Bongiovanni F, Anzellotti GM, Tanzarella ES, Bocci MG, Mercurio G, Dell'Anna AM, Eleuteri D, Bello G, Maviglia R, Conti G, Maggiore SM, Antonelli M, (2019) Comparação fisiológica da cânula nasal de alto fluxo e ventilação não invasiva do capacete na insuficiência respiratória hipoxêmica aguda. *Am J Respir Crit Care Med*
78. Pesenti A, Rossi N, Calori A, Foti G, Rossi GP (1993) Efeitos de alterações de oxigenação de curto prazo em pacientes com lesão pulmonar aguda submetidos à ventilação de suporte de pressão. *Baú* 103:1185-1189
79. Volta CA, Alvisi V, Bertacchini S, Marangoni F, Ragazzi R, Verri M, Alvisi R (2006) Efeitos agudos da hiperoxemia na dispneia e variáveis respiratórias durante a ventilação com pressão de suporte. *Medicina Intensiva* 32:223-229
80. Patroniti N, Bellani G, Saccavino E, Zanella A, Grasselli G, Isgrò S, Milão M, Foti G, Pesenti A (2012) Padrão respiratório durante a assistência ventilatória ajustada neuralmente em pacientes com insuficiência respiratória aguda. *Medicina Intensiva* 38:230-239
81. Vapori K, Psarologakis C, Proklou A, Pediaditis E, Akoumianaki E, Koutsiana E, Chytas A, Chouvarda I, Kondili E, Georgopoulos D (2019) Pressão de condução durante a ventilação assistida proporcional: um estudo observacional. *Cuidados Intensivos Ann* 9:1
82. Spieth PM, Carvalho AR, Güldner A, Kasper M, Schubert R, Carvalho NC, Beda A, Dassow C, Uhlig S, Koch T, Pelosi P, Gama de Abreu M (2011) O suporte pressórico melhora a oxigenação e a proteção pulmonar em comparação à ventilação controlada por pressão e é ainda melhorada pela variação aleatória da pressão de suporte. *Crit Care Med* 39:746-755
83. Mauri T, Eronia N, Abbruzzese C, Marcolin R, Coppadoro A, Spadaro S, Patroniti N, Bellani G, Pesenti A (2015) Efeitos do suspiro na tensão pulmonar regional e heterogeneidade da ventilação em pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica assistida. *Crit Care Med* 43:1823-1831
84. Rose L, Hawkins M (2008) Ventilação de liberação de pressão nas vias aéreas e pressão positiva bifásica nas vias aéreas: uma revisão sistemática de critérios de definição. *Medicina Intensiva* 34:1766-1773
85. Rozé H, Richard JM, Thumerel M, Ouattara A (2017) Respiração espontânea (SB) usando ventilação de liberação de pressão nas vias aéreas (APRV) em pacientes sob oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). *Medicina Intensiva* 43:1919-1920
86. Weil JV, McCullough RE, Kline JS, Sodal IE (1975) Resposta ventilatória diminuída à hipóxia e hipercapnia após morfina em homem normal. *N Engl J Med* 292:1103-1106
87. Jolley CJ, Bell J, Rafferty GF, Moxham J, Strang J (2015) Entendendo a overdose de heroína: um estudo dos efeitos depressores respiratórios agudos da heroína farmacêutica injetada. *PLoS ONE* 10:e0140995
88. Costa R, Navalesi P, Cammarota G, Longhini F, Spinazzola G, Cipriani F, Ferrone G, Festa O, Antonelli M, Conti G (2017) Efeitos do remifentanil no impulso respiratório e tempo durante a ventilação com suporte de pressão e assistência ventilatória ajustada neuralmente. *Respir Physiol Neurobiol* 244:10-16
89. Migliari M, Bellani G, Rona R, Isgrò S, Vergnano B, Mauri T, Patroniti N, Pesenti A, Foti G (2009) Avaliação de curto prazo da sedação com sevoflurano administrado pelo dispositivo de conservação de anestésico em pacientes críticos. *Medicina Intensiva* 35:1240-1246
90. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, Young CC, Wright DR, Macleod DB, Somma J (2004) Farmacodinâmica da dexmedetomidina: parte I: comparação cruzada dos efeitos respiratórios da dexmedetomidina e remifentanil em voluntários saudáveis. *Anestesiologia* 101:1066-1076
91. Venn RM, Hell J, Grounds RM (2000) Efeitos respiratórios da dexmedetomidina no paciente cirúrgico que requer cuidados intensivos. *Cuidado Crítico* 4:302-308
92. Ely EW, Dittus RS, Girard TD (2012) Ponto: os benzodiazepínicos devem ser evitados em pacientes ventilados mecanicamente? *Sim. Baú* 142:281-284
93. Haas F, Distenfeld S, Axen K (1985) (1986) Efeitos do ritmo musical percebido no padrão respiratório. *J Appl Physiol* 61:1185-1191
94. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, Tracy MF, Skaar DJ, Guttormson JL, Savik K (2013) Efeitos da intervenção musical dirigida ao paciente na ansiedade e exposição a sedativos em pacientes críticos recebendo suporte ventilatório mecânico: um ensaio clínico randomizado. *JAMA* 309:2335-2344
95. Mauri T, Grasselli G, Suriano G, Eronia N, Spadaro S, Turrini C, Patroniti N, Bellani G, Pesenti A (2016) Controle do impulso respiratório e esforço em pacientes com oxigenação por membrana extracorpórea em recuperação da síndrome do desconforto respiratório agudo grave. *Anestesiologia* 125:159-167
96. Crotti S, Bottino N, Ruggeri GM, Spinelli E, Tubiolo D, Lissoni A, Protti A, Gattinoni L (2017) Respiração espontânea durante a oxigenação por membrana extracorpórea na insuficiência respiratória aguda. *Anestesiologia* 126:678-687