



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO DE
INOVAÇÃO TECNOLÓGICA PARA AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO
RESPIRATÓRIO**

SAINT-CLAIR GOMES BERNARDES NETO

Natal - RN

2020

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
REDE NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA - RENORBIO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO DE
INOVAÇÃO TECNOLÓGICA PARA AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO
RESPIRATÓRIO**

SAINT-CLAIR GOMES BERNARDES NETO

Tese apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Programa de Pós-Graduação Rede Nordeste de Biotecnologia como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Biotecnologia.

Área de Concentração: Biotecnologia em Saúde

Linha de Pesquisa: Desenvolvimento de agentes profiláticos, terapêuticos e testes diagnósticos

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Augusto de Freitas Fregonezi

Natal - RN

2020

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI

Catálogo de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial Prof. Leopoldo Nelson - -Centro de Biociências - CB

Bernardes Neto, Saint Clair Gomes.

Avaliação de tecnologia em saúde e desenvolvimento de
inovação tecnológica para avaliação e monitoramento respiratório
/ Saint Clair Gomes Bernardes Neto. - Natal, 2021.
80 f.: il.

Tese (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do
Norte. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em
Biotecnologia - RENORBIO.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Augusto de Freitas Fregonezi.

1. Biotecnologia - Tese. 2. Desmame - Tese. 3. Ventilação
mecânica - Tese. 4. Sistema respiratório - Tese. I. Fregonezi,
Guilherme Augusto de Freitas. II. Universidade Federal do Rio
Grande do Norte. III. Título.

RN/UF/BSCB

CDU 60

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Doutorado em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia, segundo formação **Modelo 2 – Tese em formato de artigo**, que consta em anexo (**Anexo 1**) deste documento.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus amados filhos, que me enchem de energia todos os dias pelo simples fato de existirem e me fazerem querer sempre ser melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao finalizar este trabalho não posso deixar de agradecer a algumas pessoas que foram cruciais para que eu tivesse possibilidade de alcançar este objetivo, bem como a todos que de maneira indireta estiveram comigo durante o processo.

Agradeço imensamente e com muito carinho à minha esposa, Íllia Lima, por ser companheira, por me estimular, por acreditar no meu potencial, por ter tido paciência ao longo desses anos e por ser o meu porto seguro dia a dia.

Ao meu orientador, Prof. Guilherme Fregonezi, toda a minha admiração e gratidão por ter confiado em mim para desenvolvermos diversas parcerias, ainda com muitas por vir. Agradeço pelas oportunidades, ensinamentos e total influência positiva na minha formação como pessoa e como profissional.

À professora Vanessa Resqueti por ter contribuído sempre, desde o início da ideia até o momento, sempre depositando confiança e trazendo tranquilidade com seu apoio.

Aos amigos Antônio Sarmiento e Matias Oto por partilharem comigo algumas aflições e também soluções. O empenho de vocês sempre foi um ótimo motivo para me inspirar e me motivar.

Agradeço aos meus pais e à minha irmã pelo imensurável apoio, independente da situação. O apoio de vocês sempre foi combustível para as minhas ações na vida.

À Elisa, ao Henrique e ao André, obrigado por fazerem parte da minha vida.

Meu agradecimento a todos do PneumoCardioVascular Lab/HUOL e do Laboratório de Inovação Tecnológica em Reabilitação/UFRN pelo constante

trabalho. Também agradeço ao Prof. Andrea Aliverti e ao Laboratório Tecnológico Biomedical de Milão pela parceria produtiva no desenvolvimento do projeto. E ao Prof. Rodrigo Torres-Castro da Universidad de Chile, pelo trabalho conjunto em várias frentes desta tese.

RESUMO

Introdução: A Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) é definida como um conjunto de métodos de pesquisa responsável pelo processo contínuo de avaliação sistemática dos desfechos gerados pela utilização de determinada tecnologia, a fim de gerar evidências científicas para as tomadas de decisões clínicas e políticas. O tratamento de pacientes com insuficiência respiratória pode ser feito por meio do uso da ventilação mecânica (VM), sendo o processo de transição para o retorno à respiração espontânea um ponto que necessita de novas tecnologias buscando garantir melhores condições de avaliação e previsão de desfechos positivos. Os métodos de avaliação atuais permitem análise de índices momentâneos que não são capazes de identificar o comportamento de evolução de variáveis respiratórias. **Objetivos:** desenvolver inovação tecnológica no âmbito de avaliação e monitoramento respiratório, além do desenvolvimento de evidências a respeito do assunto com revisão sistemática. **Resultados:** foram desenvolvidas evidências científicas sobre avaliação e monitoramento respiratório de pacientes com doença neuromuscular em desmame da VM: (1) protocolo de revisão sistemática intitulado “Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: protocol for a systematic review; (2) submissão de artigo científico intitulado “Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: systematic review”; além de (3) desenvolvimento e depósito de patente de inovação tecnológica intitulada “Dispositivo para avaliação e monitoramento respiratório”. **Conclusão:** o dispositivo apresentado na tese, de caráter inovador, permite análise contínua e detalhada de variáveis como: pressão, fluxo e volume, podendo identificar precocemente alterações do padrão respiratório. Tal dispositivo contribuirá significativamente para aplicação clínica em ambientes hospitalares, ambulatoriais e domiciliares de pacientes em VM. A elaboração das evidências científicas esclareceu a carência de um protocolo adequado para avaliação de condições do desmame em pacientes com doença neuromuscular.

ABSTRACT

Introduction: Health Technology Assessment (HTA) is defined as a set of research methods responsible for the continuous process of systematic assessment of the outcomes generated by the use of technology provided, in order to generate scientific evidence for clinical and political decisions. The treatment of patients with respiratory failure can be done through the use of mechanical ventilation (MV), and the transition process to return to spontaneous breathing is a point that needs new technologies seeking to ensure better conditions for the assessment and prediction of positive outcomes. Current assessment methods allow analysis of momentary indices that are unable to identify the evolution of the behavior of respiratory variables. **Objectives:** to develop technological innovation in the scope of respiratory assessment and monitoring, in addition to the development of evidence on the subject with systematic review. **Results:** scientific evidence on evaluation and respiratory monitoring of patients with neuromuscular disease weaning from MV was evidenced: (1) systematic review protocol entitled “Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: protocol for a systematic review; (2) submission of a scientific article entitled “Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular diseases: systematic review”; in addition to (3) development and filing of an innovation patent entitled “Device for respiratory assessment and monitoring”. **Conclusion:** the device presented in the thesis, of an innovative character, allows continuous and detailed analysis of variables such as pressure, flow and volume, being able to identify early changes in the breathing pattern. Such a device will contribute to clinical applications in hospital, outpatient and home environments of patients on MV. The evidence from scientific evidence clarified the lack of an adequate protocol for assessing weaning conditions in patients with neuromuscular disease.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iv
AGRADECIMENTOS.....	v
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
SUMÁRIO.....	viii
INTRODUÇÃO.....	1
Objetivo Geral.....	4
Objetivos Específicos.....	4
REVISÃO DE LITERATURA.....	5
Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	5
Sistema Respiratório.....	7
Ventilação Mecânica.....	8
Índices preditivos de desmame.....	13
RESULTADOS.....	16
RELATÓRIO DESCRITIVO DE PATENTE.....	17
PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA.....	31
REVISÃO SISTEMÁTICA.....	50
CONCLUSÃO.....	65
REFERÊNCIAS.....	66
ANEXOS.....	72
Anexo 1.....	72
Anexo 2.....	75
Anexo 3.....	76
Anexo 4.....	77
Anexo 5.....	78
Anexo 6.....	79

INTRODUÇÃO

Apesar de todo o avanço tecnológico que marca a geração atual de assistência à saúde, o processo de incorporação das novas tecnologias encontra dificuldades em relação aos custos progressivamente crescentes e à escassez de recursos financeiros disponíveis (Jakovljevic e Yamada, 2017).

A compreensão das diferentes fases do ciclo de vida de uma nova tecnologia é um dos objetos de estudo da Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS). A ATS, de forma geral, abrange diferentes áreas e é definida como conjunto de métodos de pesquisa responsável pelo processo contínuo de avaliação sistemática dos desfechos, em curto e longo prazo, gerados pela utilização de determinada tecnologia, considerando aspectos clínicos, sociais, éticos, legais e econômicos a fim de gerar evidências científicas para as tomadas de decisões clínicas e políticas (Goodman, 1998; Ministério da Saúde, 2006; Ministério da Saúde, 2009; Elias *et al.*, 2016).

A ventilação mecânica (VM), que pode ser definida como uma terapêutica específica para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada (Barbas *et al.*, 2013), eleva significativamente os custos diários em uma unidade de terapia intensiva (UTI) em até 25% (com estimativa de gasto diário de € 1.654,00 na França) (Kayer *et al.*, 2019). As tecnologias de avaliação e monitorização respiratória que permitam avaliar as condições do paciente para o processo de retorno à ventilação espontânea necessitam de submissão ao processo de avaliação de tecnologia em saúde. Neste aspecto devemos considerar não apenas a avaliação tecnológica de saúde relacionada aos equipamentos, mas também a geração de evidências científicas para tomada de decisões clínicas.

Apesar dos benefícios, a VM deve ser retirada do paciente o mais brevemente possível, quando o quadro clínico torna-se estável e o desmame da ventilação, considerando diferentes parâmetros vitais, torna-se clinicamente viável (Brochard et al., 1994; Esteban et al., 1995). Diante desta viabilidade clínica o paciente submetido ao suporte ventilatório deve ser minuciosamente avaliado sobre a aptidão para a respiração espontânea. Esta avaliação geralmente é realizada por meio de um teste de respiração espontânea (TRE) com monitorização contínua, seja em pressão de suporte mínima, em peça “T” ou mesmo em uso de pressão positiva contínua (CPAP) (Barbas et al., 2014; Burns, et al., 2017).

Mesmo com a descrição de elementos preditores favoráveis à interrupção da VM, alguns pacientes vão evoluir com necessidade de retorno para o suporte ventilatório dentro de 48 horas após a sua retirada. E por este fator os pacientes identificados como de grupo de risco para falha do desmame e desenvolvimento de insuficiência respiratória pós extubação carecem de avaliações mais especializadas e que promovam melhor predição sobre o sucesso do desmame. Neste grupo incluem-se os pacientes com doença neuromuscular ou os pneumopatas crônicos.

Atualmente a decisão de evoluir para a retirada do suporte ventilatório se baseia em índices ou avaliações momentâneas, como o índice de respiração rápida e superficial (IRRS), que identifica se a relação entre a frequência respiratória e o volume corrente gerado são adequadas ou preditivas de fracasso da retirada da VM. Este índice, que é o mais utilizado na prática clínica, leva em consideração somente o momento pontual da

avaliação, não identificando o comportamento de evolução das variáveis respiratórias (Nemer et al., 2009).

Portanto, o presente trabalho integra três itens independentes e interconectados na mesma temática em busca de fundamento teórico para criação e desenvolvimento de uma inovação tecnológica de avaliação e monitoramento respiratório, envolvendo: 1) desenvolvimento tecnológico com depósito de patente de um dispositivo que capaz de avaliar de forma contínua o fluxo respiratório, a pressão respiratória e o volume corrente, para avaliação e monitoramento respiratório, em diferentes cenários (ambientes hospitalares ou não hospitalares) de pacientes com ventilação mecânica invasiva, ventilação não invasiva e ventilação espontânea; 2) protocolo de revisão sistemática a respeito de diferentes protocolos de desmame para pacientes com doença neuromuscular submetidos à ventilação mecânica invasiva publicado no *BMJ Open* e 3) revisão sistemática sobre protocolos de desmame para pacientes com doença neuromuscular submetidos à ventilação mecânica invasiva submetido para publicação no *Plos One*.

Objetivo Geral

- Desenvolver inovação tecnológica no âmbito de avaliação e monitoramento respiratório assim como evidência científica sobre desmame de suporte ventilatório.

Objetivos Específicos

- Criar um dispositivo de inovação tecnológica de avaliação e monitoramento respiratório, por análise constante de pressão e fluxo gerados pelos indivíduos e depositar a inovação no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).
- Desenvolver fundamentos sobre formas disponíveis de avaliação e monitoramento respiratório para pacientes em desmame ventilatório.
- Gerar evidência científica através de publicação de protocolo de revisão sistemática e revisão sistemática sobre a comparação de diferentes protocolos de desmame ventilatório em pacientes ventilados mecanicamente com doença neuromuscular para fundamentar um grupo de necessidade de monitoramento específico do sistema respiratório.

REVISÃO DE LITERATURA

Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

O avanço tecnológico em saúde é indiscutível, seja para países desenvolvidos como para países em via de desenvolvimento. Porém, a incorporação de novas tecnologias nos serviços, principalmente no âmbito da saúde pública brasileira por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), é um processo desafiador para os gestores, profissionais de saúde e membros da sociedade (Lessa e Ferraz, 2017).

No Brasil há uma destinação de aproximadamente 8% do produto interno bruto (PIB) à saúde, seguindo a proporção encontrada em países desenvolvidos que promovem acesso universal de qualidade à saúde, como Canadá ou Reino Unido. Porém ainda se faz necessária à análise contínua e adequada dos dados de saúde do país para organização futura do sistema de saúde, evitando a atual ineficiência dos gastos, inclusive com novas tecnologias (Saldiva e Veras, 2018).

Alguns aspectos devem ser considerados no processo de avaliação das tecnologias a serem incorporadas nos sistemas de saúde: (1) avaliação da necessidade da sociedade, que abrange as possíveis soluções para determinados problemas de saúde; (2) segurança e eficácia, relacionadas com a pré-existência de pesquisas sobre o tema ou a produção de novas pesquisas que visam responder a estas questões; (3) avaliação do custo-efetividade da nova tecnologia comparada às demais; (4) tomada de decisão do gestor do sistema de saúde, envolvendo a demanda, o orçamento, os fatores políticos envolvidos e os estudos; e (5) acesso da população à nova tecnologia.

Dentre os resultados produzidos durante um processo de Avaliação de Tecnologia em Saúde podemos encontrar: ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos econômicos e revisões sistemáticas. Sendo que as revisões são as mais relevantes para reunir informações de estudos científicos de forma organizada sobre um tipo de tratamento (REBRATS, 2014).

A revisão sistemática é um método de síntese da literatura, reproduzível, que possibilita que achados de estudos independentes sejam extrapolados, considerando a consistência e as inconsistências de cada um deles (Mulrow, 1996; Viana et al., 2006; Ministério da Saúde, 2009). Adicionalmente, a meta-análise é um método estatístico aplicado à revisão sistemática que integra os resultados de dois ou mais estudos (Petitti, 1994).

Sistema Respiratório

O sistema respiratório é uma estrutura anatômica que, por meio do seu funcionamento, permite que aconteça troca gasosa adequada entre o organismo e o ambiente. O controle desse processo de respiração é caracterizado por ser complexo e multifatorial, além de responsável pela manutenção da homeostase e de suprimento de oxigênio aos órgãos e tecidos corporais (Douglas, 2011; Wasserman et al., 1986).

A ventilação acontece mediante diferença de pressão entre as estruturas que compõem o sistema respiratório, com redução da pressão no interior do sistema, pela contração da musculatura inspiratória, em relação à abertura das vias aéreas. Esta diferença de pressão se torna responsável pelo movimento de ar suficiente para a geração de volume. Este movimento de ar é conceituado como fluxo. A integração destas variáveis: pressão, fluxo e volume, é responsável pela manutenção da respiração.

A sincronia deste mecanismo se dá pelo controle e ajuste fisiológico da respiração, através de interações entre as tensões dos gases sanguíneos (oxigênio e gás carbônico), a mecânica respiratória (complacência e resistência) e o sistema nervoso central (centro controlador da respiração) (Calverley, 2005). As possíveis alterações que acometam esse mecanismo auto-ajustável podem levar ao desenvolvimento da insuficiência respiratória, seja ela hipoxêmica (pressão arterial de oxigênio (PaO_2) < 60 mmHg), hipercápnica (pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2) > 45 mmHg) ou até mesmo combinada (Intensive Care Foundation, 2015).

Ventilação Mecânica

Nas condições de perda da capacidade de funcionamento adequado do sistema respiratório a ventilação mecânica é indicada como forma de suporte terapêutico para melhorar as trocas gasosas, diminuir o trabalho respiratório e otimizar a função cardíaca (Barbas et al., 2013). Apesar de todo o potencial benefício adquirido com o suporte ventilatório mecânico, existe a possibilidade de lesão pulmonar induzida pelo ventilador, com necessidade de constante avaliação clínica e identificação diária dos pacientes elegíveis para o desmame ventilatório, procedimento conhecido como busca ativa para minimizar a probabilidade de lesão (Ely et al., 1996; Blackwood et al., 2011; Barbas et al., 2013).

Uma vez identificados os critérios de indicação de evolução do desmame da VM, tais como: resolução ou estabilização da doença de base, tosse adequada, ausência de quantidade excessiva de secreção traqueal, adequada troca gasosa e estabilidade hemodinâmica (Epstein, 2009; Boles et al., 2007), o paciente deve ser submetido à realização de um TRE por um período entre 30 minutos a 2 horas, com monitorização contínua (Epstein, 2009; Barbas et al., 2014; FigueroaCasas et al., 2015) para acompanhar a evolução e a resposta do paciente em realizar a respiração sem auxílio do equipamento de VM.

Esse teste pode ser realizado de diversas maneiras, como por exemplo: com o paciente respirando por uma peça “T” ou utilizando uma modalidade ventilatória com pressão de suporte que possibilita, geralmente, ao paciente respirar com auxílio de uma pressão inspiratória de suporte de 5 a 7 cmH₂O (Barbas et al., 2014; Burns, et al., 2017). Também há descrição na literatura de

possibilidade do TRE em modo CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas), sem auxílio de uma pressão de suporte inspiratória (Dres, et al., 2014; Sklar, et al., 2017).

Duas revisões sistemáticas avaliaram os resultados de diferentes testes de respiração espontânea. Os autores Sklar e colaboradores (2017) compararam o trabalho da respiração antes e após a extubação em TRE com peça T, com pressão de suporte ou com CPAP. Os autores identificaram que tanto a peça T como o CPAP apresentava o mesmo nível de trabalho respiratório antes e após a extubação, porém a pressão de suporte minimizava significativamente o esforço e o trabalho respiratório. Já Burns e colaboradores (2017) compararam o TRE em peça T e em pressão de suporte em relação ao sucesso da extubação e encontraram que o teste em pressão de suporte, na primeira tentativa, aumenta a chance de sucesso em aproximadamente 6%.

Independentemente do tipo de teste a ser escolhido, é considerado sucesso no TRE quando o paciente for capaz de manter durante o teste a frequência respiratória (f) < 35 rpm, a saturação periférica de oxigênio (SpO_2) $> 90\%$, a frequência cardíaca (FC) < 140 bpm, a pressão arterial sistólica (PAS) < 180 mmHg ou > 90 mmHg, além de ausência de agitação, sudorese, alteração do nível de consciência ou utilização de musculatura acessória para a respiração (Brochard et al., 1994; Esteban et al., 1995; Ely et al., 1996; Blackwood et al., 2011; Barbas et al., 2014; Figueroa-Casas et al., 2015). Assim determina-se sucesso no desmame quando o paciente consegue tolerar o TRE, e sucesso de extubação quando o paciente que, após o teste, for extubado e não necessitar de reintubação orotraqueal nas próximas 48 horas (Boles et al., 2007; Nemer e Barbas, 2011; Barbas et al., 2014).

O desmame da VM pode ser classificado como simples, difícil e prolongado (Boles, et al., 2007). O desmame é considerado simples quando o paciente tolera o primeiro TRE realizado; é considerado difícil quando há uma falha inicial e, portanto, são necessárias pelo menos mais três novos testes ou até sete dias para o sucesso; e é considerado prolongado quando ocorre a falha em três testes e existe a necessidade de mais de sete dias de VM para o desmame com sucesso (Boles, et al., 2007; Nemer e Barbas, 2011).

Diante desta classificação é comum encontrar, na prática clínica, a utilização do TRE em peça T para pacientes de desmame difícil ou que apresentem características que indiquem necessidade prolongada de ventilação mecânica. Os grupos de pacientes que se apresentam em tal condição são: cardiopatas, idosos, pneumopatas e pacientes com doença neuromuscular. Porém ainda não existem evidências suficientes de que tal teste possa avaliar de maneira mais precisa esses pacientes.

A observação das alterações dos parâmetros avaliados durante o teste é de extrema importância para o resultado, porém a magnitude e o momento em que as mudanças ocorrem durante os 30 minutos iniciais podem não ser identificados pelo profissional de saúde (Figuroa-Casas et al., 2015), principalmente pela alta carga de trabalho programado e não programado para os profissionais encontrada nas UTI atualmente (Ford, 2011). Portanto, o processo de extubação não somente exige que o paciente esteja apto devido a características clínicas, mas também depende de um protocolo adequado e do monitoramento, realizado pelo profissional, estrito e contínuo principalmente nos primeiros 30 minutos segundo o protocolo.

Inclusive existem evidências, segundo revisão publicada na Cochrane, de que a utilização de protocolos, quando comparada a desmame sem protocolos, reduz significativamente o tempo de ventilação mecânica (aproximadamente 25%) e o tempo de desmame (aproximadamente 78%) (Blackwood et al., 2011).

Apesar do desmame considerado simples ser o mais comum entre os pacientes (Funk et al., 2010), os pacientes com desmame prolongado são expostos a maiores riscos com maior mortalidade na UTI, podendo chegar a 42% nos casos de desmame prolongado (Girard e Ely, 2008). E, apesar de alguns pacientes cumprirem todos os sinais de tolerância ao TRE, aproximadamente 13% dos pacientes falham na extubação, necessitando de retorno à VM em até 48 horas (Frutos-Vivar et al., 2006).

Os pacientes com doenças neuromusculares, por exemplo, apresentam maior probabilidade de desenvolver insuficiência respiratória com necessidade de VM e conseqüente aumento do tempo de internação, custos hospitalares, declínio funcional e mortalidade (Benditt e Boitano, 2013; Lou *et al.*, 2017; Schoser *et al.*, 2017).

A necessidade de VM prolongada por estes pacientes é um grande desafio para os profissionais de saúde, com a busca de melhor monitorização da capacidade de ventilação espontânea no momento adequado. Os pacientes com doenças neuromusculares que apresentam redução da capacidade vital (< 25 ml/kg na primeira semana de VM) ou idade > 50 anos estão propensos a VM prolongada (Mehta, 2006; Racca *et al.*, 2020). Mesmo estes pacientes apresentando características clínicas específicas, a difícil avaliação do

momento de retirada do suporte ventilatório é realizada por métodos convencionais utilizados para os demais grupos de pacientes.

Assim, deveria ser questionado quais os parâmetros ventilatórios que poderiam prever o desmame da VM com sucesso. Potencialmente, a atividade ventilatória durante o TRE ou a capacidade dos músculos em resistir a cargas respiratórias poderiam ser considerados adequados como método de avaliação. Assim na literatura, estão claros os protocolos úteis para o desmame e extubação, entretanto a capacidade de prever o êxito ou fracasso depende de índices preditivos.

Índices preditivos de desmame

Em busca do momento ideal para retirada do suporte ventilatório alguns índices de desmame foram desenvolvidos. Os índices visam estabelecer prognóstico para o processo de desmame com intuito de proporcionar menor mortalidade e identificar os motivos de intolerância (Epstein, 2009; Nemer et al., 2009; Nemer e Barbas, 2011), avaliando uma ou mais funções fisiológicas relacionadas à respiração (Nemer e Barbas, 2011).

Na rotina de diversas UTI o índice mais conhecido e utilizado na prática clínica é o Índice de Respiração Rápida e Superficial (IRRS) ou relação frequência respiratória/volume corrente (f/VC). Também é amplamente utilizada na prática clínica a avaliação da pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}). Porém, segundo Epstein (2009) a maioria dessas avaliações ou índices não possui boa acurácia, não podendo ser recomendados para a decisão clínica como ideal (Eskandar e Apostolakos, 2007).

A relação f/VC (volume corrente em litros) é o índice mais utilizado de desmame e avalia o desenvolvimento da respiração rápida e superficial. O resultado acima de 105 rpm/L está associado ao fracasso do processo de desmame (Boles, et al., 2007; Eskandar e Apostolakos, 2007; Epstein, 2009; Nemer et al., 2009; Barbas et al., 2014). Para se obter este índice é necessário utilizar um ventilômetro, equipamento mecânico, para mensuração do volume minuto e da frequência respiratória. Dividindo-se o volume minuto pela frequência respiratória encontra-se o volume corrente médio (em litros). Mas, como o cálculo deste índice é aferido somente em um único momento, o seu padrão não-dinâmico impede que o índice seja adequado unicamente como preditivo de falha no desmame (Schultz, 2010).

Nemer et al., (2009), baseado nessas informações, propôs um índice que integrasse parâmetros fisiológicos significantes do desmame para melhor prever os desfechos do desmame, o Integrative Weaning Index (IWI), ou Índice Integrativo de Desmame. O IWI avalia, em uma única equação, a mecânica respiratória pela complacência estática (Cst), a oxigenação pela saturação arterial de oxigênio (SaO₂) e o padrão respiratório pela relação f/VC. Seu resultado em valores superiores a 25 indicam uma predição de sucesso para o desmame ventilatório. A fórmula se dá da seguinte maneira:

$$IWI = Cst \times SaO_2 / (f/VC)$$

Considerando que observações dinâmicas dos parâmetros ventilatórios podem ser superiormente determinantes para o desfecho do TRE (Teixeira et al., 2008; Segal et al., 2010) e que prejuízos progressivos dos parâmetros ventilatórios não reconhecidos podem levar a assincronias e fadiga muscular respiratória prolongada (Laghi et al., 1995; Holanda, et al., 2018), favorecer a falha da extubação e a utilização da VM por longos períodos, é de suma importância um processo de monitorização respiratória contínua e minuciosa, capaz de identificar precocemente estas alterações.

A monitorização contínua da atividade ventilatória, através da avaliação de fluxo, pressão e volume corrente desenvolvidos pelos pacientes, antes da extubação e durante o TRE, pode oferecer melhores informações sobre a ventilação e atividade dos músculos inspiratórios, especialmente a capacidade dos músculos respiratórios em manter a ventilação fisiologicamente adequada.

Tal avaliação tem mais significância em pacientes de desmame difícil ou prolongado como os cardiopatas, pneumopatas ou pacientes com doenças

neuromusculares. Adicionalmente, também pode ser aplicada a avaliação e monitorização em outras condições distintas do TRE, em ambientes hospitalares, ambulatoriais ou domiciliares. A identificação precoce de distúrbios da ventilação podem indicar tratamentos mais efetivos e individualizados, com possível redução de complicações e desfechos negativos, como a mortalidade.

Apesar dos avanços tecnológicos na área de microeletrônicos nos últimos 20 anos, especialmente em relação aos transdutores de pressão e sensores de fluxo, e da diminuição dos custos, não há atualmente no mercado nacional ou internacional um dispositivo de avaliação confiável e portátil que integra a medida do fluxo, pressão e volume corrente.

RESULTADOS

Os resultados e as discussões a respeito dos achados da tese serão apresentados em formato de depósito de patente e artigos científicos dispostos abaixo segundo o modelo de Tese do programa RENORBIO (**Anexo 1**):

1. Depósito de patente no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) sob número BR 10 2020 019252 3, intitulado “Dispositivo para avaliação e monitoramento respiratório” (**Anexo 2**).

2. Artigo Científico publicado no periódico científico *BMJ Open*, intitulado “Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: protocol for a systematic review” (**Anexo 3**).

3. Artigo Científico submetido ao periódico científico *PlosOne*, intitulado “Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: systematic review” (**Anexo 4**).

1. RELATÓRIO DESCRITIVO DE PATENTE

Depósito de patente no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) sob o número BR 10 2020 019252 3.

Foi desenvolvida uma patente e depositada no INPI. O dispositivo criado, considerado uma inovação tecnológica, encontra-se em nível de maturidade TRL 4 - Validação funcional dos componentes em ambiente de laboratório, segundo o nível de maturidade tecnológica (*Technology Readiness Level* – TRL) (ISO/FDIS, 2013), conforme tabela abaixo (**Tabela 1**).

NÍVEL DE MATURIDADE TECNOLÓGICA
TRL 1 - Princípios básicos observados e reportados
TRL 2 - Formulação de conceitos tecnológicos e/ou de aplicação
TRL 3 - Estabelecimento de função crítica de forma analítica ou experimental e/ou prova de conceito
TRL 4 - Validação funcional dos componentes em ambiente de laboratório
TRL 5 - Validação das funções críticas dos componentes em ambiente relevante
TRL 6 - Demonstração de funções críticas do protótipo em ambiente relevante
TRL 7 - Demonstração de protótipo do sistema em ambiente operacional
TRL 8 - Sistema qualificado e finalizado
TRL 9 - Sistema operando e comprovado em todos os aspectos de sua missão operacional

Tabela 1 – nível de maturidade tecnológica (ISO/FDIS, 2013).

Dispositivo para avaliação e monitoramento respiratório

Saint-Clair Bernardes, George Nascimento, Íllia Lima, Guilherme Fregonezi,

Vanessa Resqueti, Andrea Aliverti

RESUMO

Patente de invenção do “Dispositivo para avaliação e monitoramento respiratório”

A presente patente de invenção refere-se à construção de um dispositivo, na área de tecnologia em saúde, de avaliação respiratória contínua

de fluxo respiratório, pressão respiratória e volume corrente durante o uso de ventilação mecânica invasiva, ventilação não invasiva ou monitoramento de respiração espontânea em diferentes ambientes, hospitalares ou não hospitalares. O dispositivo é conectado a um amplificador de sinal, em uma caixa compacta, para transmissão em tempo real via comunicação sem fio para dispositivo com Hardware e Software para armazenamento e análise dos dados. O objetivo do equipamento é realizar uma avaliação minuciosa e completa do comportamento das variáveis respiratórias propostas continuamente, com potencial identificação de probabilidade de sucesso ou fracasso do desmame, ou utilizada para avaliação e monitorização de pacientes em ventilação mecânica invasiva, ventilação não invasiva ou respiração espontânea. Atualmente, os aparelhos disponíveis são capazes de fazer avaliações momentâneas de variáveis únicas, sem a possibilidade de análise do comportamento contínuo.

CAMPO DE INVENÇÃO

A presente patente de invenção é direcionada ao desenvolvimento de um dispositivo na área de tecnologia em saúde para uso na avaliação e no monitoramento de parâmetros respiratórios, in situ ou de forma remota, durante uso de ventilação mecânica invasiva (VMI), ventilação não invasiva (VNI) ou monitoramento de respiração espontânea em diferentes ambientes, hospitalares ou não hospitalares, baseado na avaliação conjunta de fluxo, pressão e volume corrente.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

Em muitos procedimentos de monitoramento respiratório, é crucial o conhecimento de parâmetros importantes como a avaliação conjunta de fluxo,

pressão e volumes respiratórios. Os principais procedimentos são uso de VMI, VNI ou até mesmo em monitorização de suporte ventilatório domiciliar de forma presencial ou remota. Um exemplo disso se dá durante o Desmame da Ventilação Mecânica Invasiva, que é um procedimento que exige uma avaliação minuciosa para a eleição dos pacientes aptos a realizar o desmame do ventilador. Parâmetros como fluxo respiratório, pressão respiratória e volume são determinantes para esta avaliação, porém, atualmente, as avaliações são clínicas e subjetivas, utilizando parâmetros isolados para a seleção dos pacientes.

A observação das alterações dos parâmetros avaliados é de extrema importância, porém a magnitude e o momento em que as mudanças ocorrem durante os 30 minutos iniciais do Teste de Respiração Espontânea preconizado podem não ser identificados pelos profissionais. Durante o TRE, é possível obter informações sobre a ventilação e atividade dos músculos inspiratórios, especialmente sobre a capacidade dos músculos respiratórios em manter a ventilação fisiologicamente adequada e prever a capacidade de ventilação espontânea após a retirada do suporte ventilatório.

A monitorização contínua da atividade ventilatória, através da avaliação de fluxo, pressão e volumes respiratórios realizados pelos pacientes, é extremamente importante para diferentes doenças que acometem a ventilação, assim como para poder monitorar de forma remota pacientes que recebem suporte ventilatório em casa ou em ambiente hospitalar em central de monitoramento de pacientes.

Uma das formas de avaliação do paciente é a utilização do equipamento Manovacômetro, disponível no mercado na forma analógica ou digital. O

equipamento avalia as pressões respiratórias máximas – inspiratória e expiratória. A avaliação é realizada por meio de uma peça de plástico, com abertura universal, pela boca ou conectada ao tubo orotraqueal (TOT) ou traqueostomia (TQT), conectado a uma válvula de plástico com abertura para ventilação, conectada a uma mangueira de borracha e a um manômetro de pressão que varia de 0 cmH₂O a 300 cmH₂O. O indivíduo faz uma inspiração máxima a partir do volume residual (expiração máxima) com força máxima e sustentada por aproximadamente 3 segundos para a determinação da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{máx}). E para a determinação da Pressão Expiratória Máxima (PE_{máx}) é realizada uma expiração forçada máxima a partir da capacidade pulmonar total, sendo sustentada também por aproximadamente 3 segundos.

O Manovacuômetro é capaz de identificar a pressão máxima gerada somente em um único momento, sendo que é realizada em condição extrema de necessidade de aumento do trabalho respiratório (após oclusão da abertura para ventilação) e capacidade máxima ou mínima pulmonar. O aparelho não é capaz de identificar a pressão respiratória gerada durante a respiração tranquila ou suas variações durante o uso de VNI, VMI ou mesmo durante o TRE.

O aparelho Ventilômetro realiza avaliação do volume corrente gerado durante a respiração tranquila dos indivíduos. O aparelho possui um marcador gradativo de volume (em Litros) que é conectado ao TOT ou TQT. Existem duas saídas, em formato de “T”, sendo que uma pode realizar medida do volume expirado e a outra do volume inspirado. Possui um botão de trava para interromper a leitura do volume corrente e outro para reiniciar a medição e é

feito de metal. É indicado que seja conectado ao paciente no ramo de medição inspiratória e que a medida seja feita por 1 minuto, sendo identificada a frequência respiratória, o volume total do período (Volume-Minuto) e, posteriormente, é calculado o volume corrente.

O Ventilômetro é capaz de determinar o volume corrente somente no momento da avaliação, não refletindo o comportamento durante o uso da VNI, VMI ou mesmo TRE, sendo possível haver uma queda (diminuição da capacidade inspiratória do indivíduo) ou aumento (aumento do trabalho respiratório, provavelmente por aumento da demanda ventilatória do indivíduo) considerável.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente patente propõe o registro de um dispositivo, montado em um sistema compacto não volumoso e de fácil manuseio pelos seus operadores em domicílio, em ambulatórios, em ambientes hospitalares, como enfermaria ou unidade de terapia intensiva (UTI), ou mesmo em ambientes de transporte de pacientes. Este dispositivo tem capacidade de registrar a pressão de abertura das vias aéreas e o fluxo inspiratório de ar, tendo como variável consequente o volume corrente de ar. Tudo isto por meio da utilização de um sensor de fluxo (2) e um adaptador de captação de pressão (3), conectados ao paciente (1) na abertura da boca ou conectados ao tubo traqueal dos pacientes em ventilação mecânica, todos conectados entre si e ligados a uma placa microcontroladora (11) localizada em um caixa compacta (10) feita à medida de material rígido ou semirrígido. A placa converte sinais analógicos em digitais e vice-versa, além de transferir os dados para um computador pessoal ou outro dispositivo móvel, como tablete, via comunicação sem fio. Ao mesmo tempo, o

dispositivo que estará conectado à internet, transferirá, automaticamente, os dados a plataformas e interfaces gráficas em modalidade nuvem, permitindo o acesso dos dados de forma remota on-line em tempo real. Desta forma, é possível analisar as variáveis continuamente em um monitor localizado geograficamente em qualquer lugar do mundo com acesso à internet.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 – visão geral do dispositivo.

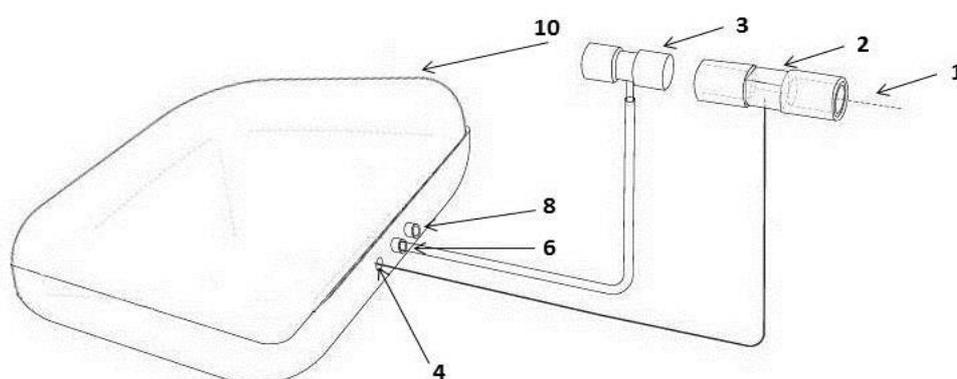


Figura 2 – esquema do dispositivo expandido com suas partes componentes.

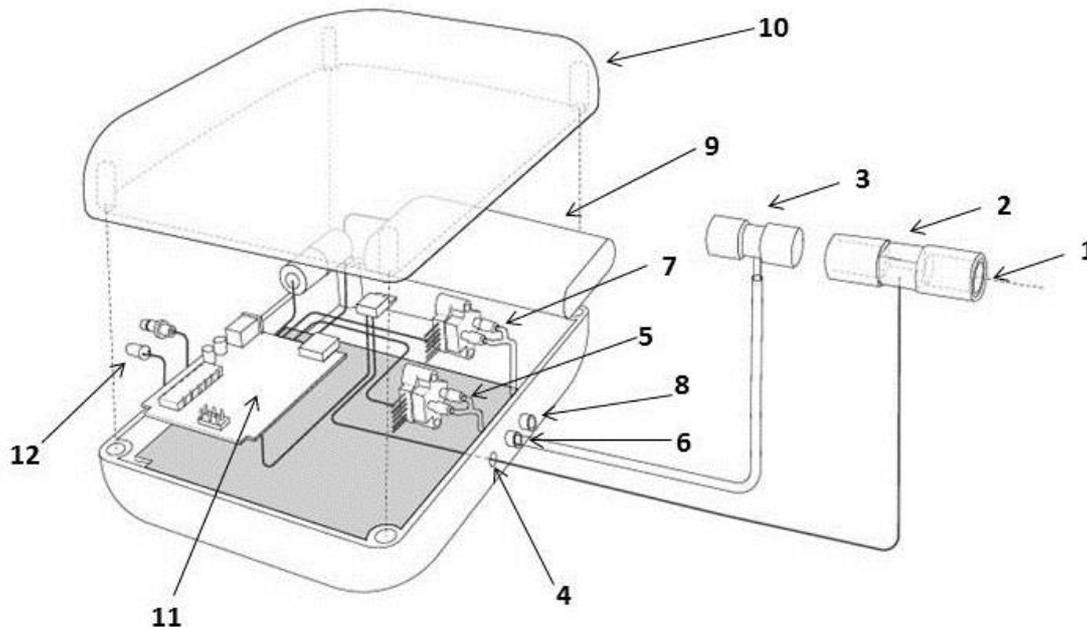
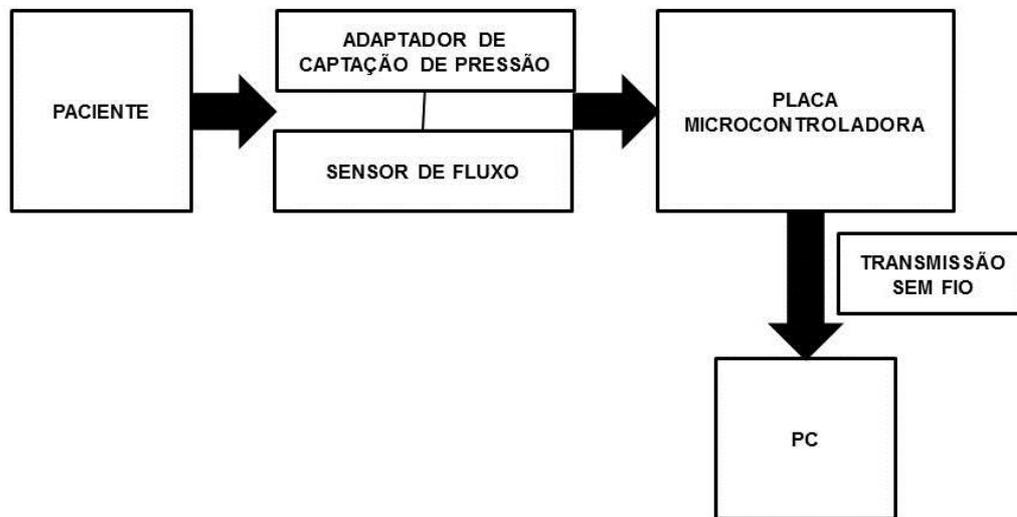


Figura 3 – fluxograma que representa o dispositivo em conexão com um paciente e com um computador, exemplificando o seu funcionamento.



DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente patente traz o “Dispositivo para avaliação e monitoramento respiratório” que é composto por um sensor de fluxo (2) e um adaptador de captação pressão (3), em conexão com o paciente (1) na via aérea, fisiológica ou natural, para mensuração contínua do fluxo, pressão e volume gerados durante a respiração. O sensor e o transdutor se conectam a uma placa microcontroladora (11), disposta em uma caixa (10) de material rígido ou semirrígido, juntamente com dois sensores de pressão (5 e 7). A caixa apresenta três saídas, sendo a saída (4) para conexão com o sensor de fluxo (2), a saída (6) para conexão com o transdutor de pressão, com origem no sensor de pressão 1 (5), e a saída (8) com origem no sensor de pressão 2 (7) que pode ser utilizado para medida de pressões auxiliares. O dispositivo é alimentado por um sistema de baterias (9) e está conectado a um amplificador de sinal para transmissão sem fio, em tempo real, de dados para outro dispositivo com hardware e software para interpretação e armazenamento das

variáveis coletadas. A placa converte os sinais analógicos em digitais e vice-versa.

O dispositivo é mantido em funcionamento por um sistema de baterias (9) de longa duração ou pode ser o conectado, através de conversor, à rede elétrica para seu funcionamento contínuo.

A medida da pressão é possível por meio de um adaptador de captação de pressão (3) que detecta uma deformação de um elemento mecânico devido às forças de pressão e converte em um sinal. A medida é realizada de maneira pouco invasiva, com a aplicação de um tubo conectado ao sensor de pressão (5), que pode ser avaliado via oral ou conectado ao tubo traqueal do paciente mecanicamente ventilado.

Os sensores de pressão (5 e 7) são do tipo sensores de silicone piezoresistivo ou outra tecnologia similar que seja capaz de avaliar a pressão de forma analógica ou digital. Os sensores do tipo de silicone piezoresistivo, possuem uma saída analógica ratiométrica de leitura da pressão. Os valores de saída calibrados para pressão são atualizados em aproximadamente 1 kHz. O sensor projetado para uso com gases não corrosivos e não iônicos, como ar e outros gases secos.

Um sensor de pressão é utilizado para a mensuração da pressão na abertura das vias aéreas (5). O outro sensor de pressão (7) pode ser utilizado para mensuração da pressão esofágica, intratorácica, gástrica ou abdominal, sendo conectado a uma sonda de silicone ou material semelhante, com um transdutor de pressão acoplado na sua extremidade distal.

Foi adicionado ao sensor um filtro sem amplificação tipo Sallen-Key e a frequência de corte utilizada para medições adequadas é de aproximadamente

25 Hz. O sensor é estabilizado e colocado em uma caixa apropriada para se manter protegido.

Os sensores utilizados para avaliar a pressão no sistema devem ser caracterizados por terem uma faixa de pressão adequada à respiração fisiológica, entretanto com a capacidade de captar, também, pressões que podem ser determinadas por ventiladores mecânicos.

O fluxo de ar pode ser medido usando sensores chamados medidores de vazão, que se baseiam em: (a) pressão diferencial (também conhecidos como pneumotacógrafos), onde uma queda de pressão sobre um elemento resistivo é induzida quando o fluxo está passando, permitindo obter o fluxo relativo; ou (b) princípio térmico, no qual um elemento sensível muda sua temperatura quando atravessado por um fluxo e essa variação de temperatura é traduzida em sinal elétrico proporcional ao fluxo.

O dispositivo utiliza um sensor de fluxo (2) capaz de medir a vazão de gases com precisão muito alta e utiliza do princípio térmico para aferição do fluxo. Ele é confiável e facilmente conectado a circuitos respiratórios padrões. Dentre as suas vantagens encontram-se o espaço morto muito pequeno e a capacidade autoclavável do material. O sensor de fluxo (2) é dotado de um microchip que é composto por um elemento sensor que realiza o processamento do sinal e a calibração digital, conferindo processamento do sinal de maneira muito rápida. O microchip e o sensor são combinados utilizando a tecnologia CMOSens®.

O princípio de medição térmica utilizado é mais evoluído que o anemômetro de fio quente, pois possui um elemento ajustável de aquecimento posicionado no centro de uma membrana estabilizada por pressão, com um

sensor de temperatura acima e abaixo da membrana na direção do fluxo de gás, que permite identificar o desequilíbrio da temperatura pelo movimento de fluxo de gás. Toda informação captada é distribuída para um conversor analógico-digital, para um amplificador de sinal, para um sensor de temperatura e uma célula de memória tipo EEPROM, assim o sinal é calibrado, linearizado e compensado pela temperatura.

Características técnicas do sensor de fluxo devem permitir que a avaliação do fluxo seja realizada adequada à respiração fisiológica, entretanto, com a capacidade de captar também pressões que podem ser determinadas por ventiladores mecânicos.

O volume pulmonar (inspiratório ou expiratório) pode ser obtido indiretamente por ser parte integrante do fluxo durante o tempo. A técnica utilizada para aquisição do volume corrente foi o método do retângulo, que utiliza a área sob a curva do sinal de fluxo durante o tempo. É feita a subdivisão desta área em diferentes retângulos, sendo a altura deles determinada pela curva do sinal de fluxo, e a largura pelo intervalo de tempo entre determinados pontos. O somatório das áreas de cada retângulo representa o volume total.

Há observação de uma pequena variação entre volume inspirado e expiratório (inspirado > expirado) devido ao aquecimento e umidificação do ar pela passagem nas vias aéreas.

Todos os sensores são conectados entre si e se ligam a uma placa microcontroladora (11). A placa deve possuir entrada/saída digitais (4, 6 e 8) e analógicas assim como uma conexão USB, uma tomada de força, um

cabeçalho ICSP e um botão de redefinição. A placa pode ser programada através do software.

A placa tem função de apresentar amostras dos sinais provenientes dos sensores, converter os sinais analógicos em digitais e ser capaz de também converter sinais digitais em analógicos. A placa também tem função de conectar-se a módulos de transferência de dados como a comunicação sem fio conectado à internet ou outra tecnologia de transferência de dados. Estará presente na caixa (10) do dispositivo uma luz (12) indicadora de que o sistema está em execução.

Os dados são transmitidos do dispositivo para computador pessoal ou outro dispositivo móvel como tablete ou outro dispositivo via comunicação Bluetooth ou comunicação via internet sem fio para visualização em tempo real ou armazenamento na nuvem e interface da rede mundial de computadores.

O dispositivo proposto possui a capacidade de avaliação dinâmica e contínua, além da interpretação em tempo real das variáveis (fluxo respiratório, pressão respiratória e volume corrente), além de ser portátil e de baixo custo.

A placa microcontroladora (11) será programada através de firmware com duas funções básicas: (a) função setup, que é executada na inicialização do firmware quando ele é carregado e que define a taxa de transmissão de dados, a frequência de envio de uma rotina de serviço interrompido, a porta de entrada para aquisição de sinais e a porta de saída para ativação do LED; e (b) função loop, que funciona após a inicialização e é ciclada continuamente, lendo sinais analógicos e convertendo-os para digitais ou convertendo sinais digitais em analógicos.

O software terá linguagem de programação simples e intuitiva, além de poder ser adequado às necessidades do serviço onde o paciente está sendo avaliado, seja em domicílio, ambulatório, enfermaria hospitalar ou UTI. Também permite a representação gráfica em tempo real após envio para computador pessoal ou outros dispositivos móveis, como tablete, ou dispositivo via comunicação Bluetooth ou comunicação via pela rede mundial de computadores sem fio.

A avaliação dinâmica proposta pelo dispositivo em questão possibilita a identificação da magnitude e o momento de possíveis alterações imperceptíveis aos métodos disponíveis para monitorar VMI, VNI e até mesmo respiração espontânea em diferentes ambientes, domiciliar, ambulatorial e hospitalar.

A interpretação das variáveis encontradas e seus comportamentos, quando correlacionados às avaliações atuais disponíveis (ex. ventilometria e manovacuometria), poderão identificar e monitorar pacientes em tratamento com VMI e VNI em diferentes ambientes, domiciliar, ambulatorial e hospitalar. Adicionalmente, será relevante para monitorar os pacientes suscetíveis ao fracasso ou ao sucesso do processo de desmame da ventilação mecânica.

A propriedade dos materiais, tamanho e elementos de composição do equipamento são passíveis de modificação para aprimoramento sem prejuízo funcional à natureza da técnica de avaliação de fluxo respiratório, pressão respiratória e volume corrente proposto.

REIVINDICAÇÕES

1. “Dispositivo para avaliação e monitoramento respiratório” caracterizado por compreender um sensor de fluxo (2) e um adaptador de captação de pressão

(3), acoplados a uma placa microcontroladora (11), disposta em conjunto com o sensor de pressão (5) e o sensor de pressão (7), em uma caixa (10) fabricada em material rígido ou semirrígido, sendo que no sensor de fluxo há uma abertura (1) para conexão com o paciente e o dispositivo é alimentado por um sistema de baterias (9).

2. “Dispositivo para avaliação e monitoramento respiratório”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato da abertura (1) ser para conexão do dispositivo na via aérea, fisiológica ou artificial, do paciente para mensuração contínua de fluxo, pressão e volume respiratórios gerados durante a respiração.

3. “Dispositivo para avaliação e monitoramento respiratório”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do dito dispositivo ser conectado a um amplificador de sinal para conversão dos sinais analógicos em digitais e vice-versa, e para transmissão, sem fio e em tempo real, de dados para outro dispositivo com hardware e software.

4. “Dispositivo para avaliação e monitoramento respiratório”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela alimentação de energia do dito dispositivo poder ser feita através da rede elétrica, através de conversor, para seu funcionamento contínuo.

5. “Dispositivo para avaliação e monitoramento respiratório”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato dos sensores de pressão (5 e 7) serem do tipo sensor de silicone piezoresistivo.

6. “Dispositivo para avaliação e monitoramento respiratório”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do sensor de fluxo (2) estar interconectado ao adaptador de captação de pressão (3) e ao sensor de

pressão (5) e ambos ligados à placa microcontroladora (11), a qual possui três saídas, digitais e analógicas, sendo a saída (4) para conexão com o sensor de fluxo (2), a saída (6) para conexão com o transdutor de pressão, com origem no sensor de pressão (5), e a saída (8) com origem no sensor de pressão (7) que pode ser utilizado para medida de pressões auxiliares, uma conexão USB, uma tomada de força, um cabeçalho ICSP e um botão de redefinição.

2. PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

Protocolo para Revisão Sistemática publicado no *BMJ Open*

Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: protocol for a systematic review

Saint Clair Gomes Bernardes Neto¹, Rodrigo Torres², Íllia Lima³, Vanessa R Resqueti³,

Guilherme A F Fregonezi³

¹RENORBIO – Biotechnology, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil

²Physiotherapy, University of Chile, Santiago, Chile

³Department of Physical Therapy, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil

Correspondence to Saint Clair Gomes Bernardes Neto; netosam@gmail.com

ABSTRACT

Introduction Neuromuscular diseases (NMD) are characterized by progressive muscular impairment. The muscle weakness is directly related to respiratory muscles weakness, causing reduction in vital capacity, especially when associated with mechanical ventilation (MV). Conventional MV weaning in NMD is generally difficult. Weaning process can be conducted in protocols such as: 'T' piece or Pressure Support Ventilation. Weaning failure is frequent because of muscle weakness. Protocol aim is to assess the effects of different weaning protocols in NMD patients receiving invasive MV in weaning success rate, duration of weaning, intensive care unit (ICU) stay, hospital stay and ICU mortality. **Methods and analysis** A search will be carried in the Cochrane Neuromuscular Specialized Register, MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Scopus, United States National Institutes of Health Clinical Trials Registry, ClinicalTrials.gov and WHO International Clinical Trial Registry Portal, of randomized controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs. Inclusion criteria of individuals are adults (above 16 years old) and children (from 5 to 16 years old), with clinical diagnosis of NMD (muscular dystrophy, amyotrophic lateral sclerosis, congenital myasthenia, myasthenia gravis, congenital myopathy, spinal muscular atrophy, Guillian Barré Syndrome, severe inherited

neuropathies, metabolic myopathies, inflammatory myopathies, mitochondrial diseases) of any gender. All patients ventilated for at least 48 hours due to respiratory failure and clinically considered ready for weaning. Other respiratory or cardiovascular diagnosis associated will not be included. Intervention assessed will be weaning from MV using a protocol with 30 min to 2 hours of spontaneous breathing trial at the end point. All comparisons of different protocols will be considered. **Ethics and dissemination** Formal ethical approval is not required as primary data will not be collected, since it will be a systematic review. All studies included should have ethical committee approval. The results will be disseminated through a peer-reviewed publication and in conferences and congresses or symposia. **PROSPERO registration number** CRD42019117393 (**Anexo 5**).

INTRODUCTION

Neuromuscular disease (NMD) can be defined as a chronic and progressive disease, which may present with different clinical characteristics, in which its pattern is based on the location where the injury occurs in a motor unit.^{1,2} NMD are characterized by progressive muscular impairment, with difficulty in ambulation, swallowing and ventilation, with progressive reduction of vital capacity and increased work of breathing.³ These changes lead to the development of chronic respiratory insufficiency, which is an important cause of prolonged ventilatory dependence.⁴

Muscle weakness is directly related to weakness of respiratory muscles, especially the diaphragm. Diaphragmatic weakness, often found in patients with NMD causes a reduction in the capacity to generate force, especially when associated with the use of controlled mechanical ventilation.⁵

Intensive care unit (ICU) admission, regardless of the presence of NMD, may be a cause of neuromuscular disorders that lead to muscle impairment.⁶ It

is estimated that such a condition occurs in up to 62% of critically ill patients in the ICU.⁷ The NMD patients experience this respiratory impairment, in general, by a large proportion of motor units that innervate the respiratory muscles affected.²

Some risk factors such as use of sedatives, malnutrition, systemic inflammation and prolonged mechanical ventilation may further impair the neuromuscular performance of people admitted to ICU.⁸

The majority of critically ill patients admitted to ICU require ventilatory support for acute or chronic respiratory failure,³ specially the NMD ones. In addition, the pattern of neuromuscular abnormalities associated with critical illness, defined as ICU-acquired weakness (ICUAW),⁴ can lead to prolonged mechanical ventilation, a longer hospital stay and increased ventilation.⁴

The emergence of respiratory symptoms, with progressive hypercapnia, can lead to death from respiratory failure.³ Long-term invasive or non-invasive mechanical ventilation is the main intervention for people who present with acute respiratory acidosis; progressive decline in vital capacity (<10–15 mL/kg); or progressive decline in maximal inspiratory pressure (<20–30 cmH₂O).^{3,9}

Weaning from mechanical ventilation is the process of transition to spontaneous ventilation.¹⁰ In people with NMD, conventional weaning is generally not possible.¹¹

Weaning difficulty may occur in different populations, such as elderly with prolonged ICU hospitalization, people with chronic respiratory diseases or NMD.¹² Therefore, the decision to progress to extubation is more challenging in this group of people with advanced respiratory muscle weakness, and this can lead to a need for tracheostomy and prolonged mechanical ventilation.⁴

Difficult weaning can be defined as the requirement of up to three spontaneous breathing trials (SBT) in a period of no longer than 7 days of mechanical ventilation to achieve extubation.^{10,13}

The weaning process may be conducted in different protocols such as the following:

- 'T' piece: in which the patient receives only supplemental oxygen through a T-shaped tube connected to an endotracheal tube (orotracheal or tracheostomy).¹⁰
- Continuous positive airway pressure (CPAP): the weaning protocol involves using a continuous pressure, equal to the previous positive end-expiratory pressure level used before.¹⁰
- Pressure support: the use of progressive lower levels of inspiratory pressure support until it reaches 5–8 cmH₂O.¹⁰

Successful weaning is defined as the ability to maintain spontaneous ventilation without the need for reintubation and invasive mechanical ventilation for 48 hours after extubation.¹⁰ For patients with NMD, due to the difficulty of weaning, it may be also defined as the absence of a need for tracheostomy and mechanical ventilation for 5 days after extubation.⁴

Post weaning monitoring should observe whether two of the following findings are present: respiratory acidosis (pH <7.35; PaCO₂>45 mm Hg); SpO₂<90% or PaO₂<60 mm Hg with FiO₂>50%; RR >35 rpm; decreased level of consciousness, restlessness or excessive sweating; or signs suggestive of respiratory muscle fatigue, such as the use of accessory muscles or paradoxical movement of the abdomen, in order to determinate the need to re-establish mechanical ventilation again.^{4,10}

Weaning failure from invasive ventilation is frequent in people with NMD due to muscle weakness and gradual hypercapnia.⁴ In this way, the non-invasive ventilation, even after weaning failure, is an option. And a future weaning can be conducted when and if clinically possible.^{4,12} Although this whole process significantly increases health costs with this patient population.

Objectives

The aim of this systematic review is to assess the effects of different weaning protocols in people with NMD receiving invasive mechanical ventilation. Our secondary aim is to assess how the different protocols affect weaning success, duration of weaning, duration of stay in the ICU, duration of hospital stay, ICU mortality and also to assess adverse effects.

METHODS

Eligibility criteria

Studies will be selected according to the criteria outlined below.

Study designs

We will include randomized controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs (experimental study with participants subjected to some type of intervention or control group, and with the same outcome of interest measured. But in this kind of study, also known as non-randomized trial, populations are subjected to any of the groups using other methods of allocating, usually not truly random). Other study types, such as non-randomized trials, crossover studies and case-control studies will be described in the 'Discussion' section of the review, but they will not be included in the Results section. We will include studies reported as full-

text, those published as abstract only and unpublished data. There will be no restrictions as to language.

Participants

We will consider for inclusion adults (above 16 years old) and children (from 5 to 16 years old) people with a clinical diagnosis of a NMD (muscular dystrophy of any origin including Duchenne muscular dystrophy, amyotrophic lateral sclerosis, congenital myasthenia, myasthenia gravis, congenital myopathy, spinal muscular atrophy, Guillian Barré Syndrome, severe inherited neuropathies, metabolic myopathies (Pompe disease), inflammatory myopathies and mitochondrial diseases) of any gender.

We will consider all patients ventilated for at least 48 hours with orotracheal tube or tracheostomy because of acute respiratory failure, and considered by physicians to be ready for weaning according to clinical criteria and weaning parameters. No patients with other respiratory or cardiovascular clinical diagnosis associated will be included, nor patients with mixed NMD diagnosis.

If any subset of participants with NMD is analyzed, these patients will be included.

Interventions

The intervention assessed will be the process of weaning from mechanical ventilation in people with NMD using a protocol with criteria for deciding if the patient is ready for extubation with 30 min to 2 hours SBT at the end point of the protocol.

We will consider the following protocols for inclusion.

1. Pressure support ventilation, with gradual reduction of the support pressure.

2. Synchronized intermittent mandatory ventilation, with gradual reduction of respiratory rate and support pressure.
3. CPAP, with gradual reduction of applied pressure.
4. 'T' piece, with progressive increase of spontaneous ventilation time.

Comparators

We will consider any comparisons of the different protocols.

The protocols will also be compared in relation to the classification of weaning outcomes, in order to identify which protocols develop better outcomes.

- Simple—successful after first attempt.
- Difficult—require up to three attempts (or less than 7 days to reach success).
- Prolonged—require more than 7 days to reach success.

Outcomes

Primary outcome

Weaning success is defined as the ability to maintain spontaneous ventilation without the need for reintubation and invasive mechanical ventilation for 48 hours after extubation.¹⁰

Secondary outcomes

- Duration of weaning in patients with acute and prolonged mechanical ventilation—defined as the time between the weaning protocol initiation and the moment of extubation.
- Duration of ICU stay in patients with acute and prolonged mechanical ventilation—defined as the time between ICU admission and ICU discharge.

- Duration of hospital stay in patients with acute and prolonged mechanical ventilation—defined as the time between hospital admission and hospital discharge.
- ICU mortality rate in patients with acute and prolonged mechanical ventilation—defined as the mortality rate during ICU stay.
- Incidence of pneumothorax during mechanical ventilation period.
- Incidence of ventilation associated pneumonia.

Language

We will include articles reported in English and other languages. There will be no restrictions.

Information sources

Electronic searches

We will search the Cochrane Neuromuscular Specialized Register (The Cochrane Library, current issues), MEDLINE, EMBASE, Web of Science and Scopus. We will scan conference abstracts for relevant studies.

We will also search the United States National Institutes of Health Clinical Trials Registry, ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov) and the WHO International Clinical Trials Registry Portal (apps.who.int/trialsearch/).

We will search all databases from January 2009 to December 2019, and we will impose no restriction on language of publication.

We will identify non-randomized studies for inclusion in the discussion from the same search results.

We will search reference lists of all relevant and included trials and review articles for additional references. We will search for errata or retractions of included trials. We will also search relevant manufacturers' websites for trial

information. And we will search grey literature, in reports of technical research and projects related to government program, to identify other studies.

We will contact study authors of included trials to identify additional trials whether published or unpublished.

If no RCTs or quasi-RCTs in this area are found, the authors will review other well-designed observational studies, where the population (NMD), intervention (mechanical ventilation weaning) and outcome (weaning success) are clearly documented, in the 'Discussion' section of the review. We will identify these (non-randomized studies) via a search in MEDLINE (from inception to the present), EMBASE (from inception to the present), Web of Science (from inception to the present) and Scopus (from inception to the present). This will be done in order to give a comprehensive descriptive narrative of any non-randomized data.

Search strategy

Search terms will include: 'neuromuscular disease' or all other terms compatible with clinical diagnoses of these types of diseases, such as 'muscular dystrophy', 'Duchenne muscular dystrophy', 'amyotrophic lateral sclerosis', 'congenital myasthenia', 'myasthenia gravis', 'congenital myopathy', 'spinal muscular atrophy', 'Guillain Barré Syndrome', 'severe inherited neuropathies', 'metabolic myopathies', 'Pompe disease', 'inflammatory myopathies' and 'mitochondrial diseases' combined with 'mechanical ventilation' or 'artificial respiration' or 'mechanical ventilation weaning' or 'ventilator weaning' or 'respirator weaning' and all the combination between them.

An example of the search strategy is available as an online supplementary file.

Study records

Selection of studies

Two review authors (SCBN and RTC) will independently screen titles and abstracts of all the potential studies retrieved by the search for inclusion and code them as 'retrieve' (eligible or potentially eligible/unclear) or 'do not retrieve'. We will identify and exclude duplicates and collate multiple reports of the same study so that each study rather than each report is the unit of interest in the review. We will retrieve full-text study reports/publications, and two review authors (SCBN and RTC) will independently screen the full text and identify studies for inclusion, and identify and record reasons for exclusion of the ineligible studies.

We will resolve any disagreements through discussion or, if required, through consultation with a third review author (GAFF).

We will report the selection process in sufficient detail to complete a Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols flow diagram and 'Characteristics of excluded studies' table.

Data extraction and management

We will use a data extraction form that we will initially pilot on at least one trial included in the review to collect study characteristics and outcome data. One review author (SCBN) will extract study characteristics from included trials. We will collect information on study design and setting, participant characteristics (including disease severity and age), study eligibility criteria, details of the intervention(s) given, the outcomes assessed, the source of study funding and any conflicts of interest stated by the investigators.

Two review authors (SCBN and RTC) will independently extract outcome data from included trials. We will note in the 'Characteristics of included studies' table if the trials did not report outcome data in a usable way. We will resolve any disagreements by consensus or consult a third review author (GAFF). One review author (SCBN) will transfer data into Review Manager (RevMan) V.5.3.¹⁴ A second review author (RTC) will check the outcome data entries.

The same review author (RTC) will spot-check study characteristics for accuracy against the trial report. When reports require translation, the translator will extract data directly using a data extraction form. To minimize bias in the review process, the review authors will not screen studies for inclusion, extract data, or assess the risk of bias in trials they themselves have authored. In such circumstances, we will involve a third review author (GAFF).

Risk of bias individual studies

Two review authors (SCBN and RTC) will independently assess risk of bias for each study using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.¹⁵ These authors will resolve disagreements by discussion or by involving another review author (GAFF).

We will assess the risk of bias according to the following domains:

1. Random sequence generation.
2. Allocation concealment.
3. Blinding of participants and personnel.
4. Blinding of outcome assessment.
5. Incomplete outcome data.
6. Selective outcome reporting.
7. Other bias.

We will grade each potential source of bias as high, low or unclear and provide a quote from the study report together with a justification for our judgement in the 'Risk of bias' table. We will summarize the risk of bias judgements across different studies for each of the domains listed. We will consider blinding separately for different key outcomes where necessary (eg, for unblinded outcome assessment, risk of bias for all-cause mortality may be very different than for a patient-reported pain scale). Where information on risk of bias relates to unpublished data or correspondence with a trialist, we will note this in the 'Risk of bias' table. When considering treatment effects, we will take into account the risk of bias for the studies that contribute to that outcome.

If we are able to pool a sufficient number of studies, that is more than 10 trials,¹⁵ we will create and examine a funnel plot to explore possible small study biases.

DATA SYNTHESIS

Measures of treatment effect

We will analyze dichotomous data as risk ratios (RR) with corresponding 95% CI and continuous data as mean difference (MD) with 95% CI, or as standardized mean difference with 95% CI for results across studies with outcomes that are conceptually the same but measured in different ways. We will enter data presented as a scale with a consistent direction of effect.

We will undertake meta-analyses only where this is meaningful, that is if the treatments, participants and the underlying clinical question are similar enough for pooling to make sense. This will be identified if there are two or more trials with comparable populations and interventions.

Where a single trial reports multiple trial arms, we will include only the arms relevant to the review question.

All data will be pooled according to age group, dividing them into two groups (adults—over 16 years old, and children—between 5 and 16 years old). After this grouping, the analysis will be done, first, comparing the success rate and failure rate in each of the groups. Subsequently, the data will also be evaluated taking into consideration the weaning outcomes in simple, difficult and prolonged (as described in the types of interventions).

Unit of analysis issues

We do not expect to have any crossover or cluster randomized controlled trials, since weaning is a one-off event and also due to the lack of control group, since all patients are submitted to the same intervention, which is weaning from mechanical ventilation.

If we are able to find cluster randomized controlled trials with different clusters of different NMD, we will conduct this analysis.

Assessment of heterogeneity

We will use the I^2 statistic to measure heterogeneity among the trials in each analysis. If we identify substantial unexplained heterogeneity, we will report random-effects results and explore possible causes by prespecified subgroup analysis.

We will be following the rough guide to interpretation outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

- 0%–40%: might not be important;
- 30%–60%: may represent moderate heterogeneity;
- 50%–90%: may represent substantial heterogeneity and

- 75%–100%: considerable heterogeneity.

Data synthesis

If the review includes more than one comparison that cannot be included in the same analysis, we will report the results for each comparison separately.

'Summary of findings' table

- We will create a 'Summary of findings' table using the following outcomes.
- Weaning success.
- Duration of weaning (time difference between weaning protocol initiation and the moment of extubation moment).
- Duration of ICU stay.
- Duration of hospital stay.
- ICU mortality rate in patients with acute and prolonged mechanical ventilation—defined as the mortality rate during ICU stay.
- Incidence of pneumothorax during mechanical ventilation period.
- Incidence of ventilation associated pneumonia.

We will use the five GRADE considerations (study limitations, consistency of effect, imprecision, indirectness and publication bias) to assess the quality of a body of evidence (studies that contribute data for the prespecified outcomes). We will use methods and recommendations described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions¹⁵ using GRADEpro software (GRADEpro GDT). We will justify all decisions to downgrade or upgrade the quality of studies using footnotes, and we will make comments to aid readers' understanding of the review where necessary. Two

authors will independently grade the quality of the evidence. They will resolve disagreements by discussion and by consultation with a third review author.

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

- We plan to perform the following subgroup analyses.
- Simple weaning: successful after first attempt.
- Difficult weaning: require up to three attempts.
- Prolonged weaning: require more than 7 days to reach success.
- Children: from 5 to 16 years old.
- Adults: above 16 years old.

We will use both primary and secondary outcome measures in all subgroup analyses. We will use the formal test for subgroup interactions in Review Manager V.5.3.¹⁴

Sensitivity analysis

We plan to undertake the following sensitivity analyses.

Repeat the analysis by excluding studies at high risk of bias (sequence generation, allocation concealment, blinding of personnel, outcome assessment and attrition).

If there are one or more very large trials, we will repeat the analysis by excluding them to examine how much they dominate the results.

Reaching conclusions

We will base our review conclusions only on findings from the quantitative or narrative synthesis of included trials. We will avoid making recommendations for practice. Our implications for research will suggest priorities for future research and outline the remaining uncertainties in the area.

Patient and public involvement

In the present protocol of systematic review and in the subsequent systematic review, there will be no involvement of patients or public.

The paper proposes to use results previously authorized and published by other authors, without there being any need for patient or public involvement. The research question was developed based on the questions raised by other authors, most of the time according to the clinical difficulty and necessity of improving the weaning protocols for this population.

The results of the present study will be published in indexed journal so it can be available for NMD patients, in general, and public, especially health professionals.

CONCLUSION

This systematic review will provide evidence in different weaning protocols that can be applied to the NMD patients, analyzing the weaning success rate, leading to extubation. The hypothesis is that one specific protocol has higher success weaning rates.

Where sufficient data are available, we will conduct a meta-analysis to confirm the relationship between the different protocols and duration of weaning, duration of stay in the ICU, duration of hospital stay and ICU mortality. It will also be able to assess adverse effects of weaning protocols that fail to lead to extubation.

Moreover, if the hypothesis is confirmed, the review will clarify the reasons any weaning strategy interfere to higher success weaning rates.

Overall, the review will complement the evidence based on mechanical ventilation weaning for NMD patients.

Strengths and limitations of this study

- This study will help to identify the best way to conduct mechanical ventilation (MV) weaning in patients with neuromuscular diseases (NMD), improving the outcomes of this population when using MV.
- It will be difficult to find articles that meet the inclusion criteria leading to greater difficulty for statistical analysis.
- There are very different approaches in the weaning process of patients with NMD, and that will bring difficult to compare the protocols.
- Too many NMD will need to be included because of NMD heterogeneity.

Contributors SCBN: screen titles, abstracts and full text to identify studies for inclusion or exclusion; extract study characteristics; extract outcome data; transfer data into RevMan; assess risk of bias. RTC: screen titles, abstracts and full text to identify studies for inclusion or exclusion; extract outcome data; check outcome data entries; spot-check study characteristics for accuracy; assess risk of bias. IL: development of the text; statistical analysis and revision of the final text. VRR: development of the text; statistical analysis, revision of the final text. GAFF: discussion about the disagreements the two authors have in any issues; screen studies the other two authors have authored.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD

Saint Clair Gomes Bernardes Neto [http:// orcid. org/ 0000- 0001- 5089- 0564](http://orcid.org/0000-0001-5089-0564)

REFERENCES

- 1 Anziska Y, Sternberg A. Exercise in neuromuscular disease. *Muscle Nerve*2013;48:3–20.
- 2 Rezania K, Goldenberg FD, White S. Neuromuscular disorders and acute respiratory failure: diagnosis and management. *Neurol Clin* 2012;30:161–85.
- 3 Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J*2009;34:444–51.
- 4 Kim SM, Kang S-W, Choi Y-C, et al. Successful extubation after weaning failure by noninvasive ventilation in patients with neuromuscular disease: case series. *Ann Rehabil Med*2017;41:450–5.
- 5 Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-Induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*2004;169:336–41.
- 6 Bach JR, Gonçalves MR, Hamdani I, et al. Extubation of patients with neuromuscular weakness. *Chest*2010;137:1033–9.

7 Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med*1998;158:489–93.

8 Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Critical Care*2015;19:274–83.

9 Chevolet JC, Deléamont P. Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in the Guillain-Barré syndrome. *Am Rev Respir Dis*1991;144:814–8.

10 Zein H, Baratloo A, Negida A, et al. Ventilator weaning and spontaneous breathing trials; an educational review. *Emerg*2016;4:65–71.

11 Fan E, Cheek F, Chlan L, et al. An official American thoracic Society clinical practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med*2014;190:1437–46.

12 Tsara V, Moisiadis N, Antoniadou M, et al. Characteristics and outcome of patients with difficult weaning from mechanical ventilation: an 18 years' experience of a respiratory intermediate unit attached to a pulmonary department. *Hippokratia*2015;19:37–40.

13 Sklar MC, Burns K, Rittayamai N, et al. Effort to breathe with various spontaneous breathing trial techniques. A physiologic meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*2017;195:1477–85.

14 The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen The Nordic Cochrane Centre; 2014.

15 Higgins JPT, Green S, The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*. version 5.1.0, 2011. Available: www.cochrane-handbook.org

3. REVISÃO SISTEMÁTICA

Revisão Sistemática submetida à Plus One

Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: a systematic review

Saint Clair Gomes Bernardes Neto^{1,2}, Rodrigo Torres-Castro³, Íllia Lima⁴,

Vanessa R Resqueti^{1,2}, Guilherme A F Fregonezi^{1,2}

¹ PneumoCardioVascular Lab/HUOL, Hospital Universitário Onofre Lopes, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares and Departamento de Fisioterapia Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil

² Laboratório de Inovação Tecnológica em Reabilitação, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil

³ Departamento de Kinesiología, Universidad de Chile, Santiago, Chile

⁴ Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Santa Cruz RN, Brazil

Correspondence to Saint Clair Gomes Bernardes Neto; netosam@gmail.com

ABSTRACT

Background: Neuromuscular diseases (NMD) are associated with acute or chronic respiratory failure, highly associated with prolonged mechanical ventilation requirement, and repeated extubation fails. **Objectives:** This systematic review aimed to assess the effects of different weaning protocols in people with NMD receiving invasive mechanical ventilation, searching for the best one, and how different protocols can affect outcomes as weaning success, duration of weaning, ICU and hospital stay, and mortality. **Methods:** The review protocol was registered on PROSPERO (Registration Number: CRD42019117393). Electronic databases (MEDLINE, EMBASE, Web of Science, and Scopus) were searched from January 2009 to August 2020

without language restriction. We searched for randomized controlled trials and quasi-RCTs that evaluated NMD patients (adults and children from 5 years old) in the weaning process managed with a protocol (pressure support ventilation, synchronized intermittent mandatory ventilation, continuous positive airway pressure or 'T' piece) with weaning success as the main outcome. **Results:** We found no studies that fulfilled the inclusion criteria. **Conclusions:** The absence of studies about different weaning protocols for NMD patients does not allow concluding the superiority of any specific weaning protocol for patients with NMD or determining the impact of different types of protocols on other outcomes. The result of this review encourages further studies.

INTRODUCTION

Neuromuscular disease (NMD) can be defined as a chronic and progressive disease, which may present with different clinical characteristics, in which its pattern is based on the location where the injury occurs in a motor unit.^{1,2} NMD are characterized by progressive muscular impairment, difficulty in ambulation, swallowing, and ventilation, with progressive reduction of vital capacity and increased work of breathing.³ These changes lead to acute and chronic respiratory failure, which is an important cause of prolonged ventilatory dependence^{4,5}, associated with increased healthcare costs.⁶

Three main components may contribute to respiratory failure and the need for mechanical ventilation in these patients: (1) inspiratory muscle weakness, (2) expiratory muscle weakness, (3) upper airway compromise.⁷⁻⁹ The NMD patients experience this respiratory impairment, in general, by a large proportion of motor units that innervate the respiratory muscles affected.²

The majority of critically ill patients admitted to ICU require ventilatory support for acute or chronic respiratory failure,³ especially the NMD ones.^{8,10-12}

Besides, the pattern of neuromuscular abnormalities associated with a critical illness, defined as ICU-acquired weakness (ICUAW), can lead to prolonged mechanical ventilation, a longer hospital stay and increased ventilation.⁴

The emergence of respiratory symptoms, with progressive hypercapnia, can lead to death from respiratory failure.^{3,7} Long-term invasive or non-invasive mechanical ventilation is the main intervention for people who present with acute respiratory acidosis, progressive decline in vital capacity (<10–15 mL/kg), or progressive decline in maximal inspiratory pressure (<20–30 cmH₂O).^{3,8,13}

Weaning from mechanical ventilation is the process of transition to spontaneous ventilation.¹⁴ In people with NMD, conventional weaning is generally not possible.¹⁵ Weaning difficulty may occur in different populations, such as the elderly with prolonged ICU hospitalization, people with chronic respiratory diseases, or NMD.¹⁶ Therefore, the decision to progress to extubation is more challenging in this group of people with advanced respiratory muscle weakness, leading to a need for tracheostomy and prolonged mechanical ventilation.⁴

The weaning process may be conducted in different protocols such as the following:

- 'T' piece: in which the patient receives only supplemental oxygen through a T-shaped tube connected to an endotracheal tube (orotracheal or tracheostomy).¹⁴
- Continuous positive airway pressure (CPAP): the weaning protocol involves using a continuous pressure, equal to the previous positive end-expiratory pressure level used before.¹⁴

- Pressure support: the use of progressive lower levels of inspiratory pressure support until it reaches 5–8 cmH₂O.¹⁴

Successful weaning is defined as the ability to maintain spontaneous ventilation without the need for reintubation and invasive mechanical ventilation for 48 hours after extubation.¹⁴ For patients with NMD, due to weaning's difficulty, it may also be defined as the absence of a need for tracheostomy and mechanical ventilation for five days after extubation.⁴

Post-weaning monitoring should observe whether two of the following findings are present: respiratory acidosis (pH <7.35; PaCO₂>45 mmHg); SpO₂<90% or PaO₂<60 mmHg with FiO₂>50%; RR >35 rpm; decreased level of consciousness, restlessness or excessive sweating; or signs suggestive of respiratory muscle fatigue, such as the use of accessory muscles or paradoxical movement of the abdomen, in order to determinate the need to re-establish mechanical ventilation again.^{4,14}

Weaning failure from invasive ventilation is frequent in people with NMD due to muscle weakness and gradual hypercapnia.⁴ In this way, non-invasive ventilation, even after weaning failure, is an option. Moreover, a future weaning can be conducted when and if clinically possible.^{4,16} Although this whole process significantly increases health costs with this patient population.

Objectives

This systematic review aimed to assess the effects of different weaning protocols in people with NMD receiving invasive mechanical ventilation. Our secondary aim was to assess how the different protocols affect weaning

success, duration of weaning, duration of stay in the ICU, duration of hospital stay, ICU mortality, and also to assess adverse effects.

METHODS

Protocol and registration

This systematic review was registered on PROSPERO (Registration Number: CRD42019117393). The review authors followed the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions¹⁷ and the PRISMA Statement.¹⁸

Eligibility criteria for inclusion

Population

Adults (above 16 years old) and children (from 5 to 16 years old) people with a clinical diagnosis of a NMD (muscular dystrophy of any origin including Duchenne muscular dystrophy, amyotrophic lateral sclerosis, congenital myasthenia, myasthenia gravis, congenital myopathy, spinal muscular atrophy, Guillian Barré Syndrome, severe inherited neuropathies, metabolic myopathies (Pompe disease), inflammatory myopathies and mitochondrial diseases) of any gender.

All patients ventilated for at least 48 hours with orotracheal tube or tracheostomy because of acute respiratory failure and considered by physicians to be ready for weaning according to clinical criteria and weaning parameters. No patients with other respiratory or cardiovascular clinical diagnoses associated were considered, nor patients with mixed NMD diagnosis.

Intervention

The intervention assessed was the process of weaning from mechanical ventilation in people with NMD using a protocol with criteria for deciding if the patient is ready for extubation with 30 min to 2 hours SBT at the endpoint of the protocol. The following protocols were considered for inclusion:

1. Pressure support ventilation, with gradual reduction of the support pressure.
2. Synchronized intermittent mandatory ventilation, with gradual reduction of respiratory rate and support pressure.
3. CPAP, with gradual reduction of applied pressure.
4. 'T' piece, with a progressive increase of spontaneous ventilation time.

Comparison

Any comparison between the different protocols was considered. If the studies classified the weaning based on the outcomes: simple (successful after the first attempt of spontaneous breathing trial); difficult (requiring up to three attempts or less than seven days to reach success; prolonged (requiring more than seven days to reach success), comparisons would also be considered.

Outcomes

Primary outcome

Weaning success, defined as the ability to maintain spontaneous ventilation without the need for reintubation and invasive mechanical ventilation for 48 hours after extubation.¹⁴

Secondary outcomes

- Duration of weaning in patients with acute and prolonged mechanical ventilation - defined as the time between the weaning protocol initiation and the moment of extubation.
- Duration of ICU stay in patients with acute and prolonged mechanical ventilation - defined as the time between ICU admission and ICU discharge.
- Duration of hospital stay in patients with acute and prolonged mechanical ventilation - defined as the time between hospital admission and hospital discharge.
- ICU mortality rate in patients with acute and prolonged mechanical ventilation - defined as the mortality rate during ICU stay.
- Incidence of pneumothorax during mechanical ventilation period.
- Incidence of ventilation-associated pneumonia.

Study designs

To ensure this evidence synthesis is based upon the highest quality of evidence, we only considered including randomized controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs (experimental study with participants subjected to some intervention or control group, and with the same outcome of interest measured). There were no restrictions on language in the study selection.

Search method

Electronic databases were searched from 1st January 2009 up to 31st August 2020: Cochrane Neuromuscular Specialized Register (The Cochrane

Library, current issues), MEDLINE, EMBASE, Web of Science, and Scopus. Additionally, we searched the United States National Institutes of Health Clinical Trials Registry, ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov) and the WHO International Clinical Trials Registry Portal (apps.who.int/trialsearch/).

Search terms included were: 'neuromuscular disease' or all other terms compatible with clinical diagnoses of these types of diseases, such as 'muscular dystrophy', 'Duchenne muscular dystrophy', 'amyotrophic lateral sclerosis', 'congenital myasthenia', 'myasthenia gravis', 'congenital myopathy', 'spinal muscular atrophy', 'Guillain Barré Syndrome', 'severe inherited neuropathies', 'metabolic myopathies', 'Pompe disease', 'inflammatory myopathies' and 'mitochondrial diseases' combined with 'mechanical ventilation' or 'artificial respiration' or 'mechanical ventilation weaning' or 'ventilator weaning' or 'respirator weaning' and all the combination between them. The search strategy is available as an online supplementary file (**Anexo 6**).

Study selection

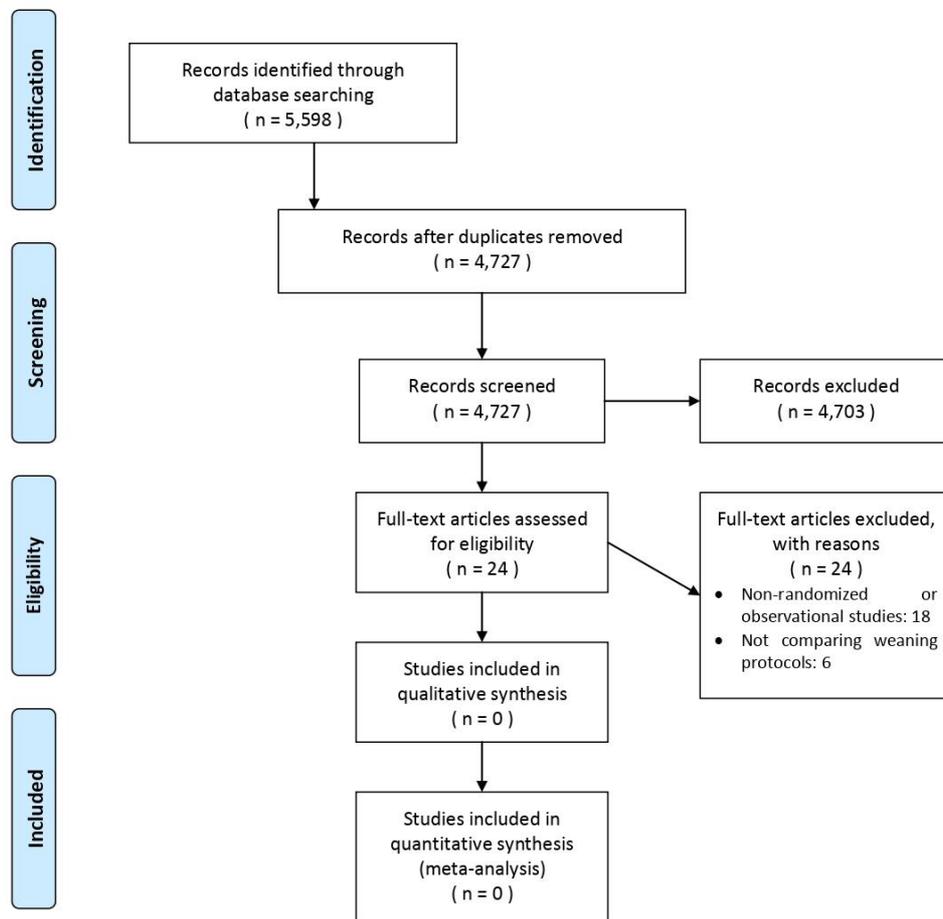
Two review authors (SCBN and IL) performed the search. Two review authors (SCBN and RTC) assessed the titles and the abstracts for inclusion independently and induplicate. When the full text was assessed for eligibility criteria, it was performed independently as well. The disagreements were resolved through consultation of a third review author (IL). All references were exported to Rayyan Web software

RESULTS

After searching scrutinously all the databases proposed from January 2009 to August 2020. The initial search found a total of 5,598 studies; 4,727 studies remained after removing duplicates. After abstract and title screening, 4,703 studies were excluded. Twenty-four full texts remained, which were assessed for eligibility. We excluded 18 studies due to wrong design, and six due to not compare weaning protocols. No studies fulfilled the inclusion criteria regarding different weaning protocols on neuromuscular disease patients receiving mechanical ventilation for respiratory failure. The authors responsible to assess the studies for eligibility criteria had an excellent agreement of 99,5%. A flowchart shows the detailed process of selection (**Fig1**).



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Fig1. Flowchart showing publication selection ¹⁸

DISCUSSION

We found no high-quality evidence either for or against any of the weaning protocols proposed (PSV, SIMV, CPAP or 'T' piece) in MND patients under mechanical ventilation. The decision about the ideal time to extubate these patients and wean them from ventilatory support is much harder for the patients that deal with respiratory muscle weakness and chronic ventilatory failure, increasing repeated extubation fails and tracheotomies rates.⁴ According to the studies observed during the search, weaning has been studied and applied to this population in any of the aforementioned types of protocols. However, the results are not satisfactory for any of them, with high failure rates in the process anyway.

The search for the best way to promote weaning from mechanical ventilation for the population of patients with NMD has led professionals and researchers to focus on the use of NIV as a way of progressing and continuing weaning from MV.^{4,19} This type of approach is justified by the absence of studies with an appropriate methodology that identifies a better way to conduct weaning in these patients. The combination of NIV with invasive MV has led to a reduction in reintubation rates, despite the increase in the number of patients dependent on this therapy.^{4,20} This observation was also described even for prolonged MV patients with NMD.¹⁹

Although NIV has been described as an excellent alternative for weaning in patients who fail in the conventional conditions for evaluating weaning²⁰ (protocols proposed for analysis), it seems to be more efficient when installed immediately after MV removal and not after the appearance of respiratory

failure, when it would be, especially for patients with NMD, associated with a greater probability of failure and the need to return to invasive MV.⁴

Xu e colaboradores²¹ observed, in a series of cases of infantile and juvenile patients with Pompe disease, that after conducting weaning in CPAP or PSV, the use of NIV immediately after extubation led to an improvement in respiratory muscle strength, with better respiratory conditions after extubation. Nevertheless, the result reported by the authors reinforces that the conventional assessment on weaning does not seem to be sufficient for patients with NMD.

Another important consideration is that respiratory failure in patients with NMD is not only due to impaired respiratory muscle strength, but also due to bulbar dysfunction. Traditional methods of assessing the progression of weaning and extubation have important limitations in determining these changes. Craig et al. even conditioned the removal of MV and placement in NIV to reach the weaning to conventional parameters of spontaneous breathing conditions and safe bulbar function.¹⁹

Implications for practice and limitations of the study

We found no relevant evidence, so we cannot make any recommendations about better weaning protocols for neuromuscular disease patients. The guidelines about ventilatory support management for NMD patients should be more explicit and clear about the basis of the recommendations regarding weaning protocols.

Implications for research

Given the high incidence of NMD patients requiring mechanical ventilation for acute or chronic respiratory failure^{10,11} there is much space for

randomized controlled trials, with high methodological rigor to better define the best weaning protocol in this population to ensure better outcomes, mainly in the weaning success.

Funding

The study received financial support from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), PGCI CAPES 054/2014 - 23038.007514/2014-78. GAFF received a grant from CNPq number 312876/2018-1, and VRR received a grant from CNPq number 315580/2018-6.

CONCLUSION

The absence of studies presenting the proposed inclusion criteria does not allow concluding the superiority of any specific weaning protocol for patients with NMD or determining the impact of different types of protocols on other outcomes such as duration of mechanical ventilation and weaning, duration of ICU or hospital stay, mortality or complications. This review encourages other authors and researchers to develop specific research and with an adequate methodology to seek better answers on weaning protocols in this population.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the anonymous reviewers that contributed constructively to the manuscript.

We would also like to thank the members of PneumoCardioVascular Lab/HUOL and Laboratório de Inovação Tecnológica em Reabilitação from Universidade de Federal do Rio Grande do Norte in Brazil for their contribution in researches with neuromuscular disease patients.

REFERENCES

1. Anziska Y, Sternberg A. Exercise in neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2013;48:3–20.
2. Rezanian K, Goldenberg FD, White S. Neuromuscular disorders and acute respiratory failure: diagnosis and management. *Neurol Clin* 2012;30:161–85.
3. Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J* 2009;34:444–51.
4. Kim SM, Kang S-W, Choi Y-C, et al. Successful extubation after weaning failure by noninvasive ventilation in patients with neuromuscular disease: case series. *Ann Rehabil Med* 2017;41:450–5.
5. Cabrera Serrano M, and Rabinstein AA. Causes and outcomes of acute neuromuscular respiratory failure. *Archives of neurology* 67: 1089-1094, 2010.
6. Busl KM, Ouyang B, Boland TA, Pollandt S, Temes RE. Prolonged mechanical ventilation is associated with pulmonary complications, increased length of stay, and unfavorable discharge destination among patients with subdural hematoma. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015;27:31–6.
7. Benditt JO, and Boitano LJ. Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 187: 1046-1055, 2013.
8. Racca F, Vianello A, Mongini T, Ruggeri P, Versaci A, Vita GL, and Vita G. Practical approach to respiratory emergencies in neurological diseases. 41: 497-508, 2020.
9. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-Induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:336–41.
10. Luo F, Annane D, Orlikowski D, He L, Yang M, Zhou M, and Liu GJ. Invasive versus non-invasive ventilation for acute respiratory failure in neuromuscular disease and chest wall disorders. *The Cochrane database of systematic reviews* 12: CD008380, 2017.
11. Schoser B, Fong E, Geberhiwot T, Hughes D, Kissel JT, Madathil SC, Orlikowski D, Polkey MI, Roberts M, Tiddens HA, and Young P. Maximum inspiratory pressure as a clinically meaningful trial endpoint for

- neuromuscular diseases: a comprehensive review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12: 52, 2017.
12. Windisch W, Dellweg D, Geiseler J, et al. Prolonged weaning from mechanical ventilation: results from specialized weaning centers - a registry-based study from the WeanNet Initiative. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117:197–204.
 13. Chevrolet JC, Deléamont P. Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in the Guillain-Barré syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:814–8.
 14. Zein H, Baratloo A, Negida A, et al. Ventilator weaning and spontaneous breathing trials; an educational review. *Emerg* 2016;4:65–71.
 15. Fan E, Cheek F, Chlan L, et al. An official American thoracic Society clinical practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1437–46.
 16. Tsara V, Moisiadis N, Antoniadou M, et al. Characteristics and outcome of patients with difficult weaning from mechanical ventilation: an 18 years' experience of a respiratory intermediate unit attached to a pulmonary department. *Hippokratia.* 2015;19:37–40.
 17. Higgins JPT, Green S, The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions.* version 5.1.0, 2011. Available: www.cochrane-handbook.org
 18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006–12.
 19. Craig VJ, Ford V, Chakrabarti B, et al. Non Invasive Ventilation in the Weaning of Patients with Acute Guillain Barre Syndrome Requiring Invasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A3691.
 20. Bach JR, Goncalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest.* 2010;137:1033-9.
 21. Xu L, Ba H, Pei Y, et al. Comprehensive approach to weaning in difficult-to-wean infantile and juvenile onset glycogen-storage disease type II patients: a case series. *Italian Journal of Pediatrics.* 2019;45:106.

CONCLUSÃO

Esta tese teve a proposta de apresentar a criação de um dispositivo de avaliação e monitoramento respiratório a fim de permitir análise contínua e detalhada de variáveis como: pressão, fluxo e volume com objetivo de permitir identificações precoces de alterações do padrão respiratório, podendo contribuir para diagnósticos e monitoramento em ambientes hospitalares, ambulatoriais e domiciliares, principalmente para pacientes que usem ventilação mecânica.

Além disto, o embasamento para o desenvolvimento do dispositivo, associado ao desenvolvimento de Avaliação de Tecnologia em Saúde, promoveu o produto de um protocolo de revisão sistemática sobre técnicas de desmame em pacientes com doença neuromuscular submetidos à ventilação mecânica, publicado em revista A1 e a revisão sistemática, submetida em revista A1 para publicação.

Ambos os artigos destacaram a dificuldade de evoluir o processo de retirada da VM em pacientes com doença neuromuscular segundo condições tradicionalmente utilizadas para avaliar as condições respiratórias. A revisão sistemática vazia, sem estudos que preencheram os critérios de segurança, esclarece a necessidade urgente de produção científica de qualidade e destaca possibilidade de avaliações diferentes de monitorização para este grupo de pacientes, como o dispositivo proposto.

REFERÊNCIAS

- Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J*. 2009;34:444–51.
- Anziska Y, Sternberg A. Exercise in neuromuscular disease. *Muscle Nerve*. 2013;48:3–20.
- Bach JR, Gonçalves MR, Hamdani I, et al. Extubation of patients with neuromuscular weakness. *Chest*. 2010;137:1033–9.
- Barbas CS, Ísola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica 2013. *J Bras Pneumol*. 2013;39(1S).
- Barbas CS, Ísola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte 2. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):458-486
- Benditt JO, Boitano LJ. Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187:1046-1055.
- Blackwood B, Alderdice F, Burns K, Cardwell C, Lavery G, O'Halloran P. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7237.
- Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007; 29: 1033-1056.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. 110 p.2.
- Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekiq N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):896-903.
- Busl KM, Ouyang B, Boland TA, Pollandt S, Temes RE. Prolonged mechanical ventilation is associated with pulmonary complications,

increased length of stay, and unfavorable discharge destination among patients with subdural hematoma. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015;27:31–6.

- Burns KEA, Soliman I, Adhikari NKJ, Zwein A, Wong JTY, Gomez-Builes C, et al. Trials directly comparing alternative spontaneous breathing trial techniques: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017;21(1):127.
- Cabrera Serrano M, and Rabinstein AA. Causes and outcomes of acute neuromuscular respiratory failure. *Archives of neurology* 67: 1089-1094, 2010.
- Calverley PMA. Control of breathing. *Eur Respir Mon.* 2005; (31): 44-56.
- Chevrolet JC, Deléamont P. Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in the Guillain-Barré syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:814–8.
- Craig VJ, Ford V, Chakrabarti B, et al. Non Invasive Ventilation in the Weaning of Patients with Acute Guillain Barre Syndrome Requiring Invasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A3691.
- Dres M, Teboul, JL, Xavier Monnet. Weaning the cardiac patient from mechanical ventilation. *Current Opinion in Critical Care.* 2014;20(5):493-498.
- Douglas NJ. Kryger MH. Roth T. Dement WC (Eds.). *Respiratory physiology: understanding the control of ventilation. Principles and practice of sleep medicine (5th edition).* Elsevier Saunders. 2011; 250–258.
- Elias FTS, Morais RDG, Silva ET, Pereira DCR. Perfil de Estudos da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde (Rebrats) de 2004 a 2015. *Com. Ciências Saúde.* 2016; 27(1):53-70.
- Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of reathing spontaneously. *N Engl J Med.* 1996;335(25):1864-9.
- Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:489–93.
- Epstein SK. Weaning from ventilatory support. *Curr Opin Crit Care.* 2009(1); 15: 36-43.

- Eskandar N, Apostolakos MJ: Weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Clin.* 2007, 23:263-274.
- Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;332(6):345-50.
- Fan E, Cheek F, Chlan L, et al. An official American thoracic Society clinical practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1437–46.
- Ford RM. Staffing the respiratory care department: new considerations. *Respir Care.* 2011;56(11):1864-1865.
- Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A, Epstein SK, Arabi Y, Apezteguía C et al. Risk Factors for Extubation Failure in Patients Following a Successful Spontaneous Breathing Trial. *Chest.* 2006, 130: 1664-1671.
- Funk GC; Anders S; Breyer MK; Burghuber OC; Edelmann G; Heindl W et al. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J.* 2010; 35: 88-94.
- Girard TD and Ely WE. Protocol-driven ventilator weaning: reviewing the evidence. *Clin Chest Med.* 2008; 29: 241-252.
- Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Critical Care.* 2015;19:274–83.
- Higgins JPT, Green S, The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions.* version 5.1.0, 2011. Available: www.cochrane-handbook.org
- Holanda MA, Vasconcelos RS, Ferreira JC, Pinheiro BV. Assincronia paciente-ventilador. *J Bras Pneumol.* 2018;44(4):321-333.
- ISO/FDIS 16290:2013(E) Space systems - Definition of the Technology Readiness Levels (TRLs) and their criteria of assessment. International Organization for Standardization, Switzerland. 2013:12p.
- Jakovljevic M, Yamada T. Editorial: Role of Health Economic Data in Policy Making and Reimbursement of New Medical Technologies. *Front. Pharmacol.* 2017;8:66.

- Kaier K, Heister T, Motschall E, Hehn P, Bluhmki T, Wolkewitz M, on behalf of COMBACTE-MAGNET Consortium. Impact of mechanical ventilation on the daily costs of ICU care: a systematic review and meta regression. *Epidemiology and Infection*. 2019;147,e314: 1–5.
- Kim SM, Kang S-W, Choi Y-C, et al. Successful extubation after weaning failure by noninvasive ventilation in patients with neuromuscular disease: case series. *Ann Rehabil Med*. 2017;41:450–5.
- Laghi F, D’Alfonso N, Tobin MJ. Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 hours. *J Appl Physiol*. 1995;79(2):539-546.
- Lessa F, Ferraz MB. Health technology assessment: the process in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e25.
- Luo F, Annane D, Orlikowski D, He L, Yang M, et al. Invasive versus non-invasive ventilation for acute respiratory failure in neuromuscular disease and chest wall disorders. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;12:CD008380.
- Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respiratory care*. 2006;51:1016-102; discussion:1021-1013.
- Ministério da Saúde. Avaliação de Tecnologias em Saúde: seleção de estudos apoiados pelo Dicit. 2011. Disponível em: (<http://www.paho.org/bra/index>). Acessado em: 10 de outubro de 2015.
- Ministério da Saúde. Avaliação de Teconologias em Saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. *Rev. Saúde Pública*. São Paulo. 2006; 40.
- Moher D, Liberati A , Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006–12.
- Mulrow. C. Rationale for systematic reviews. In: Chalmers I; Altman. DG.
- Nemer SN, Barbas CSV, Caldeira JB, Carias TC, Santos R, Almeida LC et al. A new integrative prognostic weaning index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Care*. 2009, 13(5):R152.
- Petitti DB. Meta-analysis and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine. Oxford: Oxford University Press. 1994.

- Racca F, Vianello A, Mongini T, Ruggeri P, Versaci A, et al. Practical approach to respiratory emergencies in neurological diseases. 2020;41: 497-508.
- Rezanian K, Goldenberg FD, White S. Neuromuscular disorders and acute respiratory failure: diagnosis and management. *Neurol Clin.* 2012;30:161–85.
- Saldiva PHN, Veras M. Gastos públicos com saúde: breve histórico, situação atual e perspectivas futuras. *Estudos Avançados.* 2018;32(92):47-61.
- Schoser B, Fong E, Geberhiwot T, Hughes D, Kissel JT, et al. Maximum inspiratory pressure as a clinically meaningful trial endpoint for neuromuscular diseases: a comprehensive review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12: 52, 2017.
- Schultz MJ. Weaning from mechanical ventilation: stay poised between load and strength. *Anesthesiology.* 2010; 113: 273-275.
- Segal LN, Oei E, Oppenheimer BW, Goldring RM, Bustami RT, Ruggiero S, et al. Evolution of pattern of breathing during a spontaneous breathing trial predicts successful extubation. *Intensive Care Med.* 2010;36(3):487-495.
- Sklar MC, Burns K, Rittayamai N, et al. Effort to breathe with various spontaneous breathing trial techniques. A physiologic meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1477–85.
- Systematic reviews. 3. ed. London: BMJ Publishing Group. 1996. p.1;1-8.
- Teixeira C, Zimmermann Teixeira PJ, Hohe'r JA, de Leon PP, Brodt SF, da Siva Moreira J. Serial measurements of f/VT can predict extubation failure in patients with f/VT 105? *J Crit Care.* 2008; 23(4):572-576.
- The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen The Nordic Cochrane Centre; 2014.
- Tsara V, Moisiadis N, Antoniadou M, et al. Characteristics and outcome of patients with difficult weaning from mechanical ventilation: an 18 years' experience of a respiratory intermediate unit attached to a pulmonary department. *Hippokratia.* 2015;19:37–40.
- Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-Induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:336–41.

- Viana. Ana Luiza d'Avila et al. Pesquisa para tomada de decisão: um estudo de caso no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 2006; 22.
- Wasserman KB. Whipp BJ. Casaburi R. Respiratory control during exercise. In: Cherniack NS. Widdicombe JG. eds. *Handbook of Physiology; Control of Breathing*. Vol 2. Part 2. Section 3. Bethesda. American Physiology Society. 1986; 595–619.
- Windisch W, Dellweg D, Geiseler J, et al. Prolonged weaning from mechanical ventilation: results from specialized weaning centers - a registry-based study from the WeanNet Initiative. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117:197–204.
- Xu L, Ba H, Pei Y, et al. Comprehensive approach to weaning in difficult-to-wean infantile and juvenile onset glycogen-storage disease type II patients: a case series. *Italian Journal of Pediatrics*. 2019;45:106.
- Zein H, Baratloo A, Negida A, et al. Ventilator weaning and spontaneous breathing trials; an educational review. *Emerg*. 2016;4:65–71.

ANEXOS

Anexo 1

Modelo de Tese do programa de Doutorado em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia



Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

A Rede Nordeste de Biotecnologia, aceita dois modelos de Tese de doutorado para ser entregue na coordenação da mesma e na biblioteca.

MODELO 1 – FORMATO DE TESE CONVENCIONAL

– PARTE EXTERNA

- **Capa (obrigatória)**
- **Lombada (opcional)**

– PARTE INTERNA

- **Elementos pré-textuais**
 - Folha de rosto (obrigatório)
 - Dados internacionais de catalogação – ficha catalográfica (obrigatório)
 - Errata (opcional)
 - Folha de aprovação (obrigatório) - Modelo RENORBIO
 - Dedicatória (opcional)
 - Agradecimentos (opcional)
 - Epígrafe (opcional)
 - Resumo em língua vernácula (obrigatório)
 - Resumo em língua estrangeira (obrigatório)
 - Lista de ilustrações (opcional)
 - Lista de tabelas (opcional)
 - Lista de abreviatura e siglas (opcional)
 - Lista de símbolos (opcional)
 - Sumário (obrigatório)
- **Elementos textuais**



Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

- Introdução, incluindo objetivos (obrigatório)
 - Desenvolvimento (obrigatório)
 - *Revisão de literatura (quando necessário)*
 - *Materiais e Métodos*
 - *Resultados*
 - *Discussão*
 - Conclusão (obrigatório)
- **Elementos pós-textuais**
- Referências (obrigatório)
 - Glossário (opcional)
 - Apêndices (opcional)
 - Anexos (opcional)
 - Índice (opcional)

MODELO 2 – TESE EM FORMATO DE ARTIGO

– PARTE EXTERNA

- **Capa (obrigatória)**
- **Lombada (opcional)**

– PARTE INTERNA

- **Elementos pré-textuais**
 - Folha de rosto (obrigatório)
 - Dados internacionais de catalogação – ficha catalográfica (obrigatório)
 - Errata (opcional)



Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

- Folha de aprovação (obrigatório) - Modelo RENORBIO
 - Dedicatória (opcional)
 - Agradecimentos (opcional)
 - Epígrafe (opcional)
 - Resumo em língua vernácula (obrigatório)
 - Resumo em língua estrangeira (obrigatório)
 - Lista de ilustrações (opcional)
 - Lista de tabelas (opcional)
 - Lista de abreviatura e siglas (opcional)
 - Lista de símbolos (opcional)
 - Sumário (obrigatório)
- **Elementos textuais**
-
- Introdução, incluindo objetivos (obrigatório)
 - Revisão de Literatura (obrigatório)
 - Capítulos
 - Artigos submetidos, aceitos ou publicados e/ou
 - Patente
 - Conclusão (obrigatório)
- **Elementos pós-textuais**
-
- Referências (obrigatório)
 - Glossário (opcional)
 - Apêndices (opcional)
 - Anexos (opcional)
 - Comprovantes de submissão e/ou aceitação dos artigos
 - Comprovante de pedido de depósito de patente junto ao NIT
 - Índice (opcional)

Anexo 2

Comprovante de depósito de patente junto ao INPI



24/09/2020 870200119288
10:23

29409161922320071

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2020 019252 3

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 24365710000183

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO S/N

Cidade: Natal

Estado: RN

CEP: 59072-970

País: Brasil

Telefone:

Fax:

Email: nit@reitoria.ufrn.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 24/09/2020 às 10:23, Petição 870200119288

Anexo 3

Comprovante de artigo (protocolo de revisão sistemática) publicado no
BMJ Open – Qualis A1

Open access

Protocol

BMJ Open Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: protocol for a systematic review

Saint Clair Gomes Bernardes Neto,¹ Rodrigo Torres,² Íllia Lima,³
Vanessa R Resqueti,³ Guilherme A F Fregonezi³

To cite: Bernardes Neto SCG, Torres R, Lima Í, *et al.* Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: protocol for a systematic review. *BMJ Open* 2019;0:e029890. doi:10.1136/bmjopen-2019-029890

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029890>).

Received 12 March 2019
Revised 09 September 2019
Accepted 17 September 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

¹RENORBIO – Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil

²Physiotherapy, University of Chile, Santiago, Chile

³Department of Physical Therapy, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil

Correspondence to
Saint Clair Gomes Bernardes Neto; netosam@gmail.com

ABSTRACT

Introduction Neuromuscular diseases (NMD) are characterised by progressive muscular impairment. The muscle weakness is directly related to respiratory muscles weakness, causing reduction in vital capacity, especially when associated with mechanical ventilation (MV). Conventional MV weaning in NMD is generally difficult. Weaning process can be conducted in protocols such as: 'T' piece or Pressure Support Ventilator. Weaning failure is frequent because of muscle weakness. Protocol aim is to assess the effects of different weaning protocols in NMD patients receiving invasive MV in weaning success rate, duration of weaning, intensive care unit (ICU) stay, hospital stay and ICU mortality.

Methods and analysis A search will be carried in the Cochrane Neuromuscular Specialised Register, MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Scopus, United States National Institutes of Health Clinical Trials Registry, ClinicalTrials.gov and WHO International Clinical Trial Registry Protol, of randomised controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs. Inclusion criteria of individuals are adults (above 16 years old) and children (from 5 to 16 years old), with clinical diagnosis of NMD (muscular dystrophy, amyotrophic lateral sclerosis, congenital myasthenia, myasthenia gravis, congenital myopathy, spinal muscular atrophy, Guillian Barré Syndrome, severe inherited neuropathies, metabolic myopathies, inflammatory myopathies, mitochondrial diseases) of any gender. All patients ventilated for at least 48 hours due to respiratory failure and clinically considered ready for weaning. Other respiratory or cardiovascular diagnosis associated will not be included. Intervention assessed will be weaning from MV using a protocol with 30 min to 2 hours of spontaneous breathing trial at the end point. All comparisons of different protocols will be considered.

Ethics and dissemination Formal ethical approval is not required as primary data will not be collected, since it will be a systematic review. All studies included should have ethical committee approval. The results will be disseminated through a peer-reviewed publication and in conferences and congresses or symposia.

PROSPERO registration number CRD42019117393.

INTRODUCTION

Neuromuscular disease (NMD) can be defined as a chronic and progressive disease, which may present with different clinical

Strengths and limitations of this study

- This study will help to identify the best way to conduct mechanical ventilation (MV) weaning in patients with neuromuscular diseases (NMD), improving the outcomes of this population when using MV.
- It will be difficult to find articles that meet the inclusion criteria leading to greater difficulty for statistical analysis.
- There are very different approaches in the weaning process of patients with NMD, and that will bring difficult to compare the protocols.
- Too many NMD will need to be included because of NMD heterogeneity.

characteristics, in which its pattern is based on the location where the injury occurs in a motor unit.^{1,2} NMD are characterised by progressive muscular impairment, with difficulty in ambulation, swallowing and ventilation, with progressive reduction of vital capacity and increased work of breathing.³ These changes lead to the development of chronic respiratory insufficiency, which is an important cause of prolonged ventilatory dependence.⁴

Muscle weakness is directly related to weakness of respiratory muscles, especially the diaphragm. Diaphragmatic weakness, often found in patients with NMD causes a reduction in the capacity to generate force, especially when associated with the use of controlled mechanical ventilation.⁵

Intensive care unit (ICU) admission, regardless of the presence of NMD, may be a cause of neuromuscular disorders that lead to muscle impairment.⁶ It is estimated that such a condition occurs in up to 62% of critically ill patients in the ICU.⁷ The NMD patients experience this respiratory impairment, in general, by a large proportion of motor units that innervate the respiratory muscles affected.²

Anexo 4

Comprovante de submissão de artigo (revisão sistemática) ao *Plos One* – Qualis A1

11/11/2020

Gmail - Submission Confirmation for PONE-D-20-35483 - [EMID:a20404fbb2ef901a]



Saint-Clair Neto <netosam@gmail.com>

Submission Confirmation for PONE-D-20-35483 - [EMID:a20404fbb2ef901a]

1 mensagem

PLOS ONE <em@editorialmanager.com>

11 de novembro de 2020 11:41

Responder a: PLOS ONE <plosone@plos.org>

Para: Saint Clair Gomes Bernardes Neto <netosam@gmail.com>

PONE-D-20-35483

Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: a systematic review

PLOS ONE

Dear Dr. Bernardes Neto,

Thank you for submitting your manuscript entitled 'Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: a systematic review' to PLOS ONE. Your assigned manuscript number is PONE-D-20-35483.

We will now begin processing your manuscript and may contact you if we require any further information. You will receive an update once your manuscript passes our in-house technical check; you can also check the status of your manuscript by logging into your account at <https://www.editorialmanager.com/pone/>.

If during submission you selected the option for your manuscript to be posted on the bioRxiv preprint server (<http://biorxiv.org>), we will be assessing the manuscript for suitability shortly. If suitable, your preprint will be made publicly available on bioRxiv and you will receive an email confirmation from them when it has posted. Please check your response to this question and email us as soon as possible at plosone@plos.org if it has been answered incorrectly. Further information about our partnership with bioRxiv to facilitate the rapid availability of life sciences research is available at <http://journals.plos.org/plosone/s/preprints>.

If you have any inquiries or other comments regarding this manuscript please contact plosone@plos.org.

Thank you for your support of PLOS ONE.

Kind regards,
PLOS ONE

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/pone/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

Anexo 5

Comprovante de registro da revisão sistemática no PROSPERO



Saint-Clair Neto <netosam@gmail.com>

PROSPERO Registration message [117393]

3 mensagens

CRD-REGISTER <irss505@york.ac.uk>

15 de fevereiro de 2019 08:41

Responder a: CRD-REGISTER <irss505@york.ac.uk>

Para: "netosam@gmail.com" <netosam@gmail.com>

Dear Mr Bernardes Neto,

Thank you for submitting details of your systematic review "Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: protocol for a systematic review" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published on our website within the next hour.

Your registration number is: CRD42019117393

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: crd-register@york.ac.uk

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

Anexo 6

Estratégia de busca da revisão sistemática

Estratégia de busca para MEDLINE

- 1 - exp Neuromuscular Diseases/co, di, mo, nu, pa, ph, pp, pc, rh, th [Complications, Diagnosis, Mortality, Nursing, Pathology, Physiology, Physiopathology, Prevention & Control, Rehabilitation, Therapy]
- 2 - Myotonic Dystrophy/ or Muscular Dystrophy, Duchenne/ or dystrophy.mp. - [46861](#)
- 3 - muscular dystrophy.mp. or exp Muscular Dystrophies/ - [32736](#)
- 4 - Myasthenia Gravis/ or myasthenia.mp. - [17216](#)
- 5 - congenital myasthenia.mp. or exp Myasthenic Syndromes, Congenital/ - [654](#)
- 6 - myopathy.mp. or *Muscular Diseases/ - [31947](#)
- 7 - Myopathies, Structural, Congenital/ or congenital myopathy.mp. - [1225](#)
- 8 - inflammatory myopathy.mp. or *Myositis/ - [7195](#)
- 9 - metabolic myopathy.mp. or Mitochondrial Myopathies/ - [1972](#)
- 10 - pompe disease.mp. - [1063](#)
- 11 - spinal muscular atrophy.mp. or exp Muscular Atrophy, Spinal/ - [6338](#)
- 12 - Polyradiculoneuropathy/ or exp Guillain-Barre Syndrome/ or guillian barre.mp. or Polyneuropathies/ - [13731](#)
- 13 - Peripheral Nervous System Diseases/ or severe inherited neuropathy.mp. - [22861](#)
- 14 - amyotrophic lateral sclerosis.mp. or exp Amyotrophic Lateral Sclerosis/ - [24339](#)
- 15 - 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 - [270807](#)
- 16 - Positive-Pressure Respiration/ or Respiration, Artificial/ or Ventilator Weaning/ - [65155](#)
- 17 - Weaning/ or weaning.mp. - [33982](#)
- 18 - Airway Extubation/ or spontaneous breathing trial.mp. - [1798](#)
- 19 - 16 or 17 or 18 - [95029](#)
- 20 - 15 and 19

Estratégia de busca para EMBASE

- #1 - 'neuromuscular disease' OR 'muscular dystrophy' OR myasthenia OR myopathy OR 'glycogen storage disease type 2' OR 'muscle atrophy' OR polyradiculoneuropathy OR 'peripheral neuropathy' OR 'amyotrophic lateral sclerosis' - [159,527](#)
- #2 - 'artificial ventilation' OR 'ventilator weaning' OR extubation OR 'spontaneous breathing trial' - [5,215](#)
- #3 - #1 AND #2 AND [2009-2020]/py

Estratégia de busca para WEB OF SCIENCE

#1 - Todos os campos: (neuromuscular disease) OR Todos os campos: (muscular dystrophy) OR Todos os campos: (myasthenia) OR Todos os campos: (myopathy) OR Todos os campos: (glycogen storage disease type 2) OR Todos os campos: (muscle atrophy) OR Todos os campos: (polyradiculoneuropathy) OR Todos os campos: (peripheral neuropathy) OR Todos os campos: (amyotrophic lateral sclerosis) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=2009-2020 - [100.078](#)

#2 - Todos os campos: (artificial ventilation) OR Todos os campos: (ventilator weaning) OR Todos os campos: (extubation) OR Todos os campos: (spontaneous breathing trial) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=2009-2020 - 9.840

#3 - #1 AND #2 - Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=2009-2020

Estratégia de busca para SCOPUS

('artificial AND ventilation' OR 'ventilator AND weaning' OR extubation OR 'spontaneous AND breathing AND trial') AND ('neuromuscular AND disease' OR 'muscular AND dystrophy' OR myasthenia OR myopathy OR 'glycogen AND storage AND disease AND type AND 2' OR 'muscle AND atrophy' OR polyradiculoneuropathy OR 'peripheral AND neuropathy' OR 'amyotrophic AND lateral AND sclerosis') AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2009))