



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação
Doutorado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

NATÁLIA DE ARAUJO FERREIRA

**PICO DE FLUXO DA TOSSE COMO PREDITOR DE SUCESSO NA
EXTUBAÇÃO OROTRAQUEAL
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

RIO DE JANEIRO

2020

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e de pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e
Informação – SBI – UNISUAM

615.836 Ferreira, Natália de Araujo.
F383p Pico de fluxo da tosse como preditor de sucesso na extubação Orotraqueal: revisão sistemática com metanálise /Natália de Araujo Ferreira. - Rio de Janeiro, 2020.
73p.

Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação). Centro
Universitário Augusto Motta, 2020.

1. Fisioterapia Respiratória. 2. Ventilação Mecânica. 3. Extubação.
I. Título.

CDD 22.ed.

NATÁLIA DE ARAUJO FERREIRA

**PICO DE FLUXO DA TOSSE COMO PREDITOR DE SUCESSO NA
EXTUBAÇÃO OROTRAQUEAL
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação

Orientador: Fernando Silva Guimarães

Orientador: Arthur de Sá Ferreira

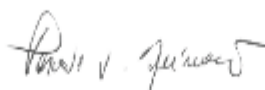
RIO DE JANEIRO

2020

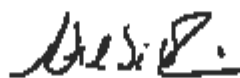
NATÁLIA DE ARAUJO FERREIRA

**PICO DE FLUXO DA TOSSE COMO PREDITOR DE SUCESSO
NA EXTUBAÇÃO OROTRAQUEAL
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

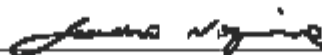
Examinada em: 29/05/2020



Fernando Silva Guimarães
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ



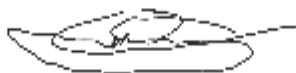
Arthur de Sá Ferreira
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Leandro Alberto Calazans Nogueira
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Maurício de Sant Anna Junior
Instituto Federal do Rio de Janeiro – IFRJ



Sergio Luiz Soares Marcos da Cunha Chermont
Universidade Federal Fluminense – UFF

RIO DE JANEIRO

2020

Dedico aos meus pais e ao meu
amado marido.

Agradecimentos

Em sua obra *God First Loved Us*, Antony Campbell observa: “A princípio, eu cria que a aceitação de um Deus de amor implicasse uma pequena mudança de atitude, suficiente, mas relativa. Afinal de contas, estava nos lábios de tanta gente. Quanto mais eu trabalhava nisso, mais percebia que a aceitação por fé do amor incondicional de Deus era não apenas tremendamente significativa, mas exigia uma grande mudança de atitude [...] a grande mudança pode ser as imagens que temos de Deus e de nós mesmos. Quão radicalmente se refaz a imagem que fazemos de Deus se levarmos a sério a crença em Deus como alguém que nos ama profundamente, apaixonadamente e incondicionalmente? Quão radicalmente precisamos reconstruir nossa própria autoimagem se nos aceitarmos como amáveis – profundamente, apaixonadamente e incondicionalmente amados por Deus? ”. A este **Deus**, que me ama de maneira tão especial, eu agradeço por estar concluindo mais uma etapa em minha vida.

Confesso que foram anos difíceis, não apenas devido a responsabilidade que o estudo requer, mas pelos grandes desafios vividos neste período. Porém, em meio à dor, às dúvidas, tristezas e anseios, eu olhei ao redor e pude perceber quão grande é a graça e misericórdia de Deus ao colocar pessoas tão especiais em minha vida.

Luiz, minha benção, meu marido e melhor amigo, você é a maior prova que tenho da resposta de Deus as minhas orações. Obrigada amor, por completar minha vida e tornar tudo mais leve e especial.

Aos meus **pais**, obrigada por todo amor e sacrifício em prol da minha educação. Essa vitória é nossa e, eu espero que possa sempre dar orgulho a vocês.

Ao professor **Fernando**, não consigo expressar minha gratidão por toda as vezes que foi além de um orientador e se mostrou um verdadeiro amigo. Creio que sua orientação, nesses quase 7 anos de convivência na pesquisa, foram providência divina em minha vida. Obrigada por tudo, e que Deus continue a lhe abençoar ricamente para que possa continuar exercendo com maestria sua função de mestre.

Ao professor **Arthur**, agradeço de coração por sua grande e valiosa participação em mais um estudo, e por toda compreensão durante o processo.

Por fim, agradeço, imensamente, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (**CAPES**) pela concessão da bolsa de estudo, que me permitiu chegar até aqui, realizando mais um objetivo.

“Quando a vida é difícil ou desafiadora – especialmente quando é difícil e desafiadora – o presente sempre é uma oportunidade para aprendermos, crescermos e nos tornarmos melhores do que já fomos”.

Hal Elrod

Resumo

Introdução: Uma porcentagem significativa de pacientes que obtêm sucesso no teste de respiração espontânea (TRE) é reintubada devido à incapacidade de proteger as vias aéreas. Esta revisão sistemática foi realizada para analisar a capacidade do pico de fluxo da tosse (PFT) em prever o desfecho da extubação em pacientes que passaram no TRE. **Métodos:** A pesquisa abrangeu as bases de dados científicos MEDLINE, EMBASE, LILACS e IBECs, Scopus, Cochrane, Web of Science, CINAHL, SciELO e literatura cinzenta. O instrumento de avaliação *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) foi utilizado para avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés do estudo. A heterogeneidade estatística através do likelihood e odds ratio foi avaliada usando gráfico de forest plot e através da estatística Q de Cochran, e calculou-se a curva SROC (*summary receiver operating characteristic*) utilizando múltiplos pontos de corte. **Resultados:** Muitos estudos apresentaram “risco incerto” de viés nos critérios de “seleção de pacientes” e “fluxo e tempo”. Dos 12 estudos incluídos, 7 apresentaram “alto risco” e 5 “risco incerto” no item “padrão de referência”, devido à falta de critérios clínicos objetivos para reintubação, uso de terapia de resgate e não exclusão de pacientes que reintubaram por laringoespasma. A predição diagnóstica da PFT para o resultado da extubação foi baixa a moderada, considerando os resultados de todos os estudos incluídos. Uma análise de subgrupo incluindo apenas os estudos com ponto de corte entre 55-65 L/min mostrou um desempenho um pouco melhor, porém ainda moderado. **Conclusão:** A avaliação do PFT considerando um ponto de corte entre 55-65 L/min pode ser útil como uma medida complementar antes da extubação. São necessários mais estudos com protocolos bem estabelecidos para elucidar o melhor método e equipamento para registrar o PFT, bem como o melhor ponto de corte.

Palavras-chaves: Desmame; Extubação; Ventilação mecânica; Tosse.

ABSTRACT

Background: A considerable proportion of patients who succeed in the spontaneous breathing trial (SBT) are reintubated because of the incapacity to protect their airways. This systematic review was designed to assess the cough peak flow CPF usefulness to predict the extubation outcome in patients who passed an SBT. **Methods:** The search covered the databases MEDLINE, EMBASE, LILACS and IBECs scientific databases, CINAHL, SciELO, Cochrane, Scopus, Web of Science, and gray literature. The Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) was used to assess the methodological quality and risk of study bias. The statistical heterogeneity of likelihood and diagnostic odds ratios was evaluated using forest plots and the Cochran's Q statistic, and a crosshair summary receiver operator characteristic (SROC) plot using the multiple cutoffs model was calculated. **Results:** Many studies presented unclear risk of bias in the "patient selection", and "flow and time" criteria. Of the 12 included studies, 7 presented "high risk" and 5 a "unclear risk" in the item "Reference Standard", because of lack of objective clinical criteria for reintubation, use of rescue therapy and non-exclusion of patients who reintubated for laryngospasm. The diagnostic performance of CPF for extubation outcome was low to moderate when considering the results from all included studies. A subgroup analysis including only the studies with a cutoff between 55-65L/min showed a slightly better performance, however, still moderate. **Conclusion:** The CPF assessment considering a cutoff between 55-65L/min may be useful as a complementary measurement prior to the extubation. More well-designed studies are needed to elucidate the best method and equipment to record CPF, as well as the best cutoff.

Keywords: Extubation, mechanical ventilation; weaning; Cough.

Lista de Ilustrações

Figuras da tese

Figura 1 – Medida de Pico de Fluxo da Tosse com Piko 1.....	20
Figura 2 - Fluxograma resumido da estratégia da revisão sistemática	24

Figuras do manuscrito

<i>Figure 1 - Selection of studies included in this meta-analysis</i>	<i>53</i>
<i>Figure 2 - Assessment of risk of bias of studies: Assessment of risk of bias of studies: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2)</i>	<i>57</i>
<i>Figure 3 - Pooled Summary of Positive and Negative Likelihood Ratio of the Included Studies</i>	<i>58</i>
<i>Figure 4 - Diagnostic accuracy of cough peak flow for the extubation outcome: pooled odds ratio and summary ROC curve (SROC)</i>	<i>59</i>

Lista de Quadros e Tabelas

Quadros e tabelas da tese

Quadro 1 – Estratégia PECO para formulação da questão de pesquisa	26
Quadro 2 – Construção da estratégia de busca baseado na questão da pesquisa ..	27
Quadro 3 – Variáveis consideradas para extração de dados	30
Quadro 4 - Apoio financeiro	32
Tabela 1 - Bases de dados e respectivos acessos eletrônicos	28

Quadros e tabelas do manuscrito

<i>Table 1 – Characteristics of the included studies</i>	<i>54</i>
<i>Table 2 - Predictive Power of Cough Peak Flow from the Included Studies</i>	<i>56</i>

Lista de Abreviaturas e Siglas

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CPF	Cough peak flow
CINAHL	Índice cumulativo em enfermagem e ciências afins
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DOR	<i>Odds Ratio</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medical Database</i>
FG	Fernando Silva Guimarães
IRRS	Índice de Respiração Rápida e Superficial
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
NA	Natália de Araujo Ferreira
PECO	População; Exposição; Controle; <i>Outcome</i>
PFT	Pico de Fluxo da tosse
PRISMA	<i>Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews</i>
PSV	Pressão de Suporte Ventilatório
QUADAS 2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
SCOPUS	<i>SciVerse Scopus</i>
SROC	<i>Summary receiver operating characteristic</i>
SBT	<i>Spontaneous breathing trial</i>
TRE	Teste de Respiração Espontânea
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação mecânica

Sumário

AGRADECIMENTOS	VI
<hr/>	
RESUMO	VIII
<hr/>	
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	X
<hr/>	
LISTA DE QUADROS E TABELAS	XI
<hr/>	
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XII
<hr/>	
CAPÍTULO 1 REVISÃO DE LITERATURA	15
<hr/>	
1.1 QUESTÃO CLÍNICA	15
1.1.1 VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA E DESMAME VENTILATÓRIO	15
1.1.2 TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA	16
1.1.3 FALHA NA EXTUBAÇÃO	16
1.1.4 SECREÇÃO	17
1.1.5 FORÇA DA TOSSE	18
1.1.6 PICO DE FLUXO DA TOSSE	19
1.2 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE	20
1.2.1 DEFINIÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA	20
1.2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS COMPARATIVOS SOBRE PROGNÓSTICO	20
1.2.3 DEFINIÇÃO DE META-ANÁLISE	21
1.3 JUSTIFICATIVAS	22
1.3.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	22
1.3.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	22
1.3.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	23
1.4 OBJETIVOS	23
1.4.1 PRIMÁRIO	23
1.4.2 SECUNDÁRIO	23
<hr/>	
CAPÍTULO 2 PARTICIPANTES E MÉTODOS	24
<hr/>	
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	24
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	24
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	25
2.2.2 REGISTRO DO PROTOCOLO	25
2.3 DEFINIÇÃO DA QUESTÃO DA PESQUISA ESTRUTURADA NO ACRÔNIMO PECO	25
2.4 AMOSTRA	26
2.4.1 TIPOS DE ESTUDO INCLUÍDOS	26

2.4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS	26
2.4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS ESTUDOS	26
2.5	PROCEDIMENTOS	27
2.5.1	BUSCA DE POTENCIAIS ESTUDOS ELEGÍVEIS	27
2.5.2	ELABORAÇÃO DA ESTRATÉGIA E TERMOS DE BUSCA	27
2.5.3	PROCESSO DE BUSCA NAS BASES DE DADOS	28
2.5.4	FONTES DE DADOS NÃO PUBLICADOS, EM ANDAMENTO E LITERATURA CINZENTA	29
2.5.5	AVALIAÇÃO DA ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS	29
2.5.6	EXTRAÇÃO DE DADOS	29
2.5.7	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS E VIÉS DE PUBLICAÇÃO	30
2.6	ANÁLISE DOS DADOS	31
2.6.1	PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
2.6.2	DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	32
2.7	ORÇAMENTO E APOIO FINANCEIRO	32
<u>CAPÍTULO 3 PRODUÇÃO INTELECTUAL</u>		33
3.1	MANUSCRITO #1	33
3.1.1	METADADOS DO MANUSCRITO #1.	33
3.1.2	CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO MANUSCRITO #1 DE ACORDO COM A PROPOSTA <i>CONTRIBUTOR ROLES TAXONOMY (CREDIT)</i> .	33
3.2	PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS	60
3.2.1	METADADOS DA PARTICIPAÇÃO EM EVENTO CIENTÍFICO.	60
<u>CAPÍTULO 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>		62
4.1	SÍNTESE	62
4.2	PERSPECTIVAS PARA PESQUISA	62
<u>REFERÊNCIAS</u>		63
<u>APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR BASE ELETRÔNICA DE DADOS BIBLIOGRÁFICOS</u>		69
<u>ANEXO 1 – E-MAIL DE CONFIRMAÇÃO DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO</u>		74

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Questão Clínica

1.1.1 Ventilação mecânica invasiva e desmame ventilatório

Nos últimos anos, diversos foram os avanços no tratamento das doenças e dos instrumentos utilizados na unidade de terapia intensiva (UTI) e no âmbito da ventilação mecânica (VM), levando a maior sobrevida de pacientes críticos (BRAUNER et al, 2015; ADLER & MALONE, 2012). A VM invasiva tem como finalidade manter uma adequada aeração alveolar, fornecer oxigênio, restabelecer o equilíbrio ácido-base e suprir as demandas ventilatórias, diminuindo o esforço ventilatório do paciente (TOFT et al, 2014; KRESS, 2009).

O suporte ventilatório invasivo se faz necessário principalmente no tratamento da insuficiência respiratória em pacientes com doenças agudas ou crônicas agudizadas; contudo, a descontinuação da VM continua sendo o objetivo primordial no cuidado diário de pacientes intubados na UTI (TANIOS et al, 2006; MACINTYRE et al, 2001). Ou seja, uma vez que houver a resolução do fator que motivou a intubação, o próximo passo é a remoção do tubo endotraqueal de maneira segura para o paciente.

A liberação dos pacientes da VM faz-se através de dois processos: em primeiro lugar, a remoção do suporte ventilatório para que o mesmo respire sem assistência; em segundo lugar, a remoção do tubo endotraqueal ou extubação. Considerando que a descontinuidade da VM se refere à remoção do tubo endotraqueal, o desmame trata-se da retirada gradual do suporte ventilatório, para que o paciente possa tolerar um ambiente sem a necessidade do suporte mecânico (ESTEBAN et al, 1999; ESTEBAN et al, 1995; ELY et al, 1996).

Os parâmetros mais frequentemente utilizados para avaliar a capacidade de ventilação espontânea e o potencial para desmame são a relação da frequência respiratória e do volume corrente, denominado índice de respiração rápida e superficial (IRRS) e o teste de respiração espontânea (TRE) (SMAILES et al, 2013; BEURET et al, 2009; KHAMIEES et al, 2001).

Atrasos no processo do desmame podem levar a diversas complicações, como pneumonia associada a ventilação mecânica, lesão pulmonar associada ao ventilador, atelectasias, miopatia, dentre outras. Entretanto, a descontinuação prematura da VM pode ocasionar a reintubação associada a maior morbidade e aumento do tempo de internação hospitalar, podendo acarretar aumento da mortalidade em 25% a 50% (THILLE et al., 2013; MACINTYRE et al, 2001).

1.1.2 Teste de respiração espontânea

O TRE é um dos métodos para avaliar a interrupção da ventilação mecânica, sendo considerado uma das técnicas mais eficazes para o desmame. Pode ser realizado através de duas maneiras: retirada total do suporte ventilatório mecânico, adaptando-se uma peça em forma de “T” através do tubo endotraqueal com uma fonte enriquecida de oxigênio ou promovendo diminuição da pressão de suporte ventilatório (PSV) até 7 cmH₂O no ventilador mecânico. É considerado positivo quando o paciente consegue tolerar 30 minutos ou mais, em qualquer uma das técnicas, de maneira estável (SMAILES et al, 2013; BOLES et al, 2007).

Diretrizes para o desmame de VM recomendam a remoção do tubo endotraqueal, quando o paciente obtém resultado positivo no TRE, entretanto, uma parcela destes pacientes necessita de restabelecimento do suporte ventilatório, embora tenham obtido sucesso no teste (BOLES et al, 2007; MACINTYRE et al, 2001).

1.1.3 Falha na extubação

Decisões sobre o momento da extubação são importantes no manejo dos pacientes em terapia intensiva porque o aumento na duração da ventilação mecânica está associado ao aumento da mortalidade (EPSTEN, 2009). Portanto, se faz necessária a descontinuidade da VM assim que possível. No entanto, pacientes que falham no processo de extubação têm desfechos mais desfavoráveis do que aqueles que são bem-sucedidos (FRUTOS-VIVAR et al, 2011; TORRES et al, 1995).

Estudos apontam que 12,4% a 21% dos pacientes necessitam de reintubação dentro de 48 a 72 horas, ainda que tenham passado no teste de respiração

espontânea (HAYASHI et al, 2013; LIU et al, 2010; SOLSONA et al, 2009; NAVALESI et al, 2008; EL SOLH et al, 2004). Diversos estudos relatam que a reintubação resulta de muitas razões, dentre elas tosse ineficaz, grande quantidade de secreção, idade avançada, comprometimento do estado neurológico e/ou laringoespasma. (SALAM et al, 2004; SMINA et al, 2003; ROTHAAAR & EPSTEN et al, 2003; KHAMIEES et al, 2001; EPSTEN & CIUBOTARU, 1998).

EPSTEN (2002) relata que existem três causas principais para a falha na extubação: desequilíbrio entre a capacidade muscular respiratória e a carga mecânica, obstrução das vias aéreas superiores, e a incapacidade de eliminar as secreções respiratórias.

Segundo MENON e colaboradores (2012), a reintubação está associada com um aumento de cinco vezes nas chances relativas de morte e um aumento de duas vezes no tempo de permanência na UTI, além dos custos institucionais elevados.

Percebe-se então que, embora o TRE seja amplamente utilizado para demonstrar a capacidade de ventilação espontânea dos pacientes, este procedimento não evidencia se os mesmos permanecerão sem o suporte ventilatório e/ou se estão capacitados a protegerem as vias aéreas inferiores (ROTHAAAR & EPSTEN et al, 2003). Logo, são necessários parâmetros mais acurados para a tomada de decisão do desmame nessa população.

Assim sendo, se faz necessário evitar a reintubação através da avaliação de outros parâmetros vitais neste processo, para garantir o sucesso da extubação e por conseguinte segurança e bem-estar do paciente.

1.1.4 Secreção

O muco ou secreção é produzido por células caliciformes, plasmáticas, pneumócitos tipo II e glândulas. Trata-se de um coloide hidrofílico, cuja composição compreende 95% de água, 1% de proteínas, 0,9 % de carboidratos e 0,8% de lipídeos (WIDDICOMBE et al, 1995). Em condições fisiológicas, são produzidos diariamente cerca de 100 ml de muco no trato respiratório inferior, esta produção é levada ao trato respiratório superior pelo aparelho mucociliar, onde sofre o processo de deglutição, sem causar sintomas (WANNER et al, 1996).

Pacientes em VM comumente evoluem com retenção de secreção pulmonar, o que é exacerbado pela presença da via aérea artificial e a utilização de altos fluxos inspiratórios, os quais comprometem a depuração mucociliar (SILVA et al, 2008; CHANG et al, 2005). A ventilação com elevadas concentrações de oxigênio e uso de sedativos também são fatores que expõem o paciente a maior retenção de secreção (SCHETTINO et al., 2007).

Tanto o aprisionamento de secreção nas vias aéreas quanto a produção excessiva deste muco associada a agentes biológicos agressores, favorecem o aumento da resistência das vias aéreas, ocasionando esforço muscular compensatório. De maneira que, se os músculos respiratórios não estiverem aptos a mudança de impedância pulmonar, condições de hipoventilação e fadiga muscular podem agravar o quadro (SCHETTINO et al, 2007). Em função disto, a dificuldade de *clearance* das vias aéreas dificulta o desmame ventilatório, ou, uma vez que o paciente seja extubado, eleva as chances de falha no processo (MARTIN et al, 2013, MACHT et al, 2012).

1.1.5 Força da tosse

Existem dois mecanismos de depuração para proteção das vias aéreas com relação à entrada de partículas provenientes do meio externo: o *clearance mucociliar* e a tosse. No *clearance mucociliar*, os movimentos ciliares impulsionam, no sentido cranial, uma fina camada de muco contendo as partículas a serem depuradas. A tosse é o principal mecanismo fisiológico responsável pelo *clearance* de secreções das vias respiratórias e de defesa pulmonar (FREITAS et al, 2010; CHANG, 2006). Através da manobra de tosse é possível aferir o fluxo expiratório máximo, denominado pico de fluxo de tosse (PFT) (WINCK et al, 2015).

A tosse é um mecanismo complexo de proteção da árvore brônquica, podendo ser iniciada de forma voluntária ou involuntária. Na tosse voluntária é necessária uma eficaz coordenação e atividade neuromuscular respiratória preservada, pois ela é controlada pelo córtex cerebral sendo iniciada por irritação ou ação voluntária consciente. Entretanto pacientes críticos muitas vezes estão expostos a sedação residual ou outros fatores que podem comprometer a avaliação voluntária, a tosse involuntária é controlada pelo tronco cerebral e só é iniciada quando o estímulo atinge

um limiar reflexo, onde a avaliação da força da tosse está associada a intensidade da irritação (DUAN et al, 2014; SMINA et al, 2003).

A efetividade da remoção do muco depende da magnitude do pico de fluxo gerado durante a tosse. A partir de uma inspiração profunda ocorre a elevação da pressão intrapulmonar, fechamento da glote, contração muscular expiratória o que proporciona altos fluxos na fase explosiva da tosse, removendo corpos estranhos ou secreções (SULEMAN et al, 2004; ISHII, 2004).

1.1.6 Pico de fluxo da tosse

Os primeiros estudos voltados para avaliar a força da tosse datam da década de 1950. Na revisão sobre o tema, FREITAS et al (2010) citam estudos que avaliaram as variações na pressão pleural e do fluxo de ar na boca durante a tosse, ao mesmo tempo em que realizavam radiografias de tórax seriadas. A avaliação da força da tosse deve ser incorporada na decisão quanto ao processo de extubação de um paciente (SMAILES et al, 2013).

O PFT é o fluxo expirado máximo medido durante uma manobra de tosse, e é uma medida da capacidade de limpar secreções e proteger as vias aéreas. Trata-se de um procedimento de medição simples, barato e facilmente reproduzível, podendo ser aferido de maneira voluntária (necessita da cooperação do paciente) ou involuntária (estímulo através de cateter ou instilação de solução salina) (JIANG et al, 2017; KUTCHUAK et al, 2015; DUAN et al, 2014). Sua aferição pode ser obtida com auxílio de um aparelho eletrônico denominado *Peak Flow Meter* ou através do ventilador mecânico diretamente (BAI & DUAN, 2017; SMAILES et al, 2013; FREITAS et al, 2010) (Figura 1).

O PFT medido antes da extubação tem sido utilizado como variável preditora da extubação bem-sucedida de pacientes em ventilação mecânica (KUTCHUAK et al, 2015; WINCK et al, 2015; SU et al, 2010; DUAN et al, 2014; BEURET et al, 2009; SMINA et al, 2003; SALAM et al, 2004). O PFT é um preditor de reintubação, apresentando sensibilidade e especificidade de moderada a alta para distinguir se a extubação será ou não bem-sucedida (BAI & DUAN, 2017; DUAN et al, 2015; DUAN et al, 2014).

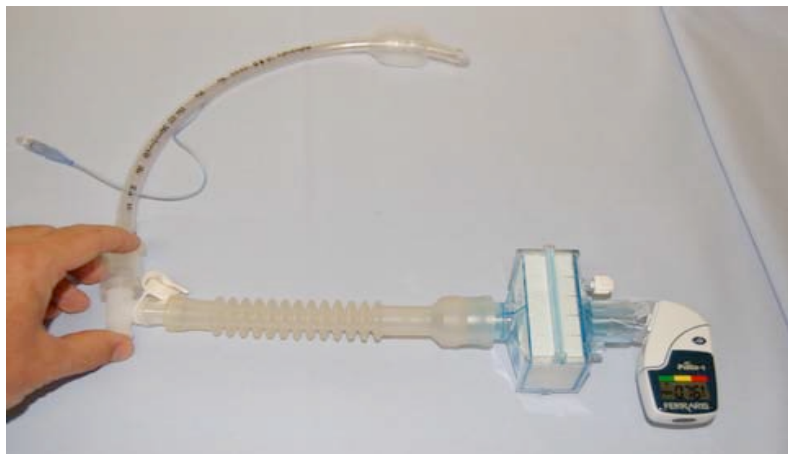


Figura 1: Medida de Pico de Fluxo da Tosse com Piko 1.

Fonte: Ferraris Respiratory, Hertford, UK.

1.2 Revisão sistemática e meta-análise

1.2.1 Definição de revisão sistemática

Revisão sistemática trata-se de um estudo secundário que tem por objetivo reunir estudos semelhantes, publicados ou não, por meio de metodologia confiável, rigorosa e reprodutível. E localizar, avaliar criticamente e interpretar todos os estudos disponíveis para uma determinada questão de pesquisa, área do conhecimento ou fenômeno de interesse. O resultado dessa revisão apresenta o atual conhecimento sobre determinado fator de exposição (síntese qualitativa) (HALLIGAN, 2005; CLARKE et al, 2001). As revisões sistemáticas são imprescindíveis para os envolvidos em processo de tomada de decisão relacionada a condutas de saúde (CLARKE et al, 2001).

1.2.2 Revisão sistemática de estudos observacionais comparativos sobre prognóstico

Com o surgimento da prática baseada em evidências, se fez necessária uma síntese de evidências confiáveis e respostas rápidas às questões clínicas para embasar a tomada de decisão em saúde. Um ensaio clínico randomizado é o delineamento de pesquisa ideal para a avaliação dos efeitos de intervenções.

Contudo, estes não são adequados ou viáveis para responder determinadas questões de pesquisa, principalmente sobre fatores de risco ou prognóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Prognóstico, de maneira simples, é a predição do curso de uma doença ou exposição, após sua instalação. Inicialmente uma amostra de pessoas com características em comum é observada prospectivamente por um período pré-determinado para avaliação da ocorrência do desfecho pré-determinado. Revisões sistemáticas relacionadas a fatores de risco e prognóstico incluem frequentemente estudos observacionais comparativos, que são aqueles nos quais o pesquisador observa e compara os eventos enquanto eles ocorrem, coletando assim os dados. Esse tipo de estudo enfrenta diferentes desafios, como ponto de corte distintos para resultado positivo ou negativo, forma em que os exames foram avaliados, o acaso e as diferenças de delineamento, entre outros (DINNES et al, 2005).

1.2.3 Definição de meta-análise

Meta-análise é um método estatístico que combina os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única medida estimativa de efeito (COOK et al, 1997). Para que seus resultados tenham significado aplicado, os estudos que compõe os dados da meta-análise devem ser o resultado de uma revisão sistemática (COOK et al, 1997; MULROW, 1994).

Segundo o MINISTÉRIO DA SAUDE (2014), a escolha acerca de qual método é o mais apropriado para a realizar a meta-análise está diretamente relacionada com o grau de heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão sistemática. A precisão da estimativa normalmente aumenta com a quantidade de dados, conferindo maior poder à meta-análise para detectar diferenças reais na acurácia entre testes de estudos isolados e podendo gerar estimativas mais precisas de sensibilidade e especificidade esperadas (THE COCHARENE COLLABORATION, 2010).

1.3 Justificativas

1.3.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

Pacientes que evoluem com a necessidade de suporte ventilatório mecânico invasivo estão mais expostos ao surgimento de complicações quando comparados a pacientes críticos não entubados. Levando-se em consideração essa probabilidade, um passo crucial para a transição da ventilação mecânica para a extubação é o bom desempenho obtido no teste de respiração espontânea. No entanto, isso não garante que a extubação será bem-sucedida, pois ainda permanece o risco da reintubação. A avaliação do pico de fluxo da tosse tem se mostrado promissora e com potencial para, em conjunto com outros métodos, prever o sucesso no processo da extubação através da avaliação da força da tosse.

Apesar dos resultados promissores, a avaliação do PFT é pouco utilizada nas UTI. Na literatura vigente existem vários aspectos metodológicos a serem considerados nos estudos, bem como diferenças quanto a acurácia diagnóstica, o melhor valor de corte para prever o sucesso na extubação e qual a melhor maneira de realizar a medição. Deste modo, a possibilidade de compilar os achados em um único estudo, juntamente com uma análise estatística objetivando sumarizar as medidas de prognóstico apresentadas em uma única medida, justifica a necessidade e a importância da realização de uma revisão sistemática com meta-análise sobre o tema.

1.3.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

A avaliação do PFT para prever o sucesso no processo da extubação pode ser inserida no eixo 7 da Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde¹ que aborda o tema economia e gestão em em saúde. O item 7.9 trata da análise da relação entre custos hospitalares e melhoria dos desfechos do cuidado em âmbito nacional, e uma

¹ http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_prioridades_pesquisa_ms.pdf

vez que o PFT se apresenta como bom preditor do processo de extubação, isso pode acarretar menor tempo de estadia na terapia intensiva e no ambiente hospitalar.

1.3.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

O 3º Objetivo do Desenvolvimento Sustentável² contempla a “Saúde e Bem Estar”, e o escopo deste trabalho é justamente otimizar os cuidados de saúde aplicados aos pacientes críticos promovendo maior qualidade e precisão nas decisões a serem tomadas.

1.4 Objetivos

1.4.1 Primário

Elaborar uma revisão sistemática objetivando localizar, avaliar criticamente e interpretar os resultados dos estudos que avaliaram a força da tosse como preditora no sucesso da extubação orotraqueal.

1.4.2 Secundário

Compilar os resultados dos estudos encontrados em uma única análise estatística, meta-análise, a fim de aumentar o entendimento e aplicação clínica no dia-a-dia.

² <https://nacoesunidas.org/pos2015/ods3/>

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Por se tratar de um estudo de dados secundários públicos, este protocolo de pesquisa está isento de submissão ao Comitê de Ética de acordo com a Resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Saúde.

2.2 Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise. O manuscrito foi relatado seguindo o *Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Figura 2).

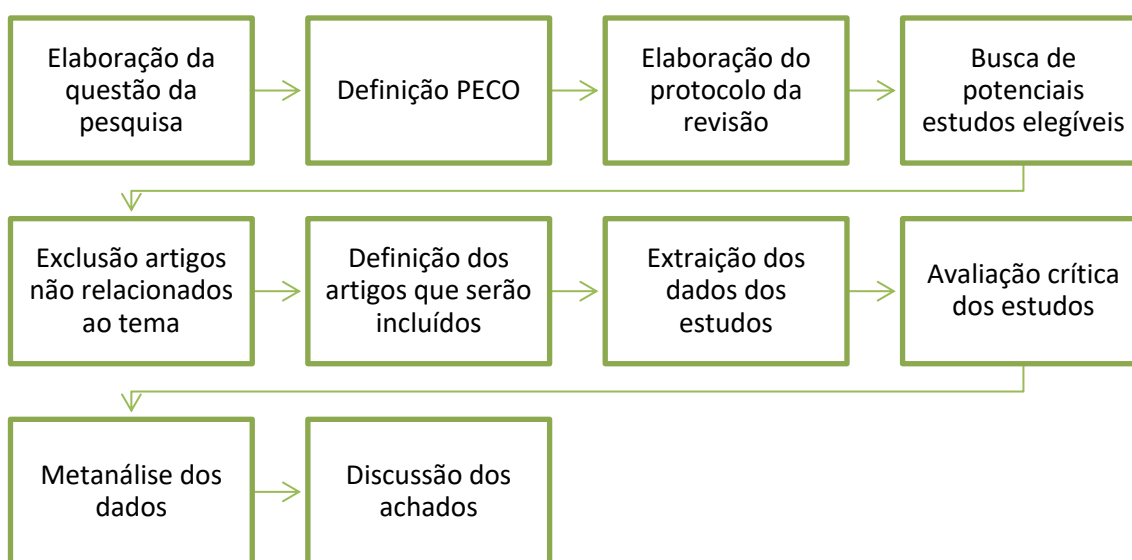


Figura 2: Fluxograma resumido da estratégia da revisão sistemática.

PECO: População; Exposição; Controle; Desfecho (*Outcome*).

Fonte: adaptado de Ministério da Saúde, 2014

2.2.1 Local de realização do estudo

Este estudo foi conduzido no Laboratório de Desempenho Cardiorespiratório do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM).

2.2.2 Registro do protocolo

O protocolo de pesquisa foi registrado no *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO) (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) sob o número de registro CRD42019143195, cujo objetivo é garantir que o estudo seja conduzido de acordo com o plano inicial do protocolo, independentemente dos resultados obtidos serem positivos ou não.

2.3 Definição da questão da pesquisa estruturada no acrônimo PECO

Para realização de uma revisão sistemática é necessário que se inicie com a exposição de uma ideia clara e objetiva. O conceito da questão de pesquisa foi introduzido em 1995, com o intuito de identificar as palavras-chave que representem a questão clínica a ser estudada (RICHARDSON et al, 1995). A fim de orientar este processo, convencionou-se basear nos componentes do acrônimo PECO, onde cada letra representa uma questão a ser analisada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Para cada elemento do acrônimo PECO é proposto o seguinte: **P** - População: abordagem de um grupo específico a ser estudado, com suas características e sua situação clínica (*population*). **E** – Exposição/Avaliação: o fator de exposição ou avaliação deve ser definido claramente, incluindo critérios para sua aferição, dose/quantidade da exposição, entre outros. **C** – Controle: deve-se estabelecer um comparador ou controle definido. **O**- Desfecho (*Outcome*): definição de desfecho clínico. Podem estar associados a mortalidade, morbidade, quantidade de vida ou desfechos substitutos que forneçam informações relevantes sobre determinada área do conhecimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). O Quadro 1 Apresenta com o foi definida a questão da pesquisa baseada no PECO.

Quadro 1: Estratégia PECO para formulação da questão de pesquisa. Fonte: adaptado de Ministério da Saúde, 2014.

P	População de interesse	Pacientes em VM que passaram no TRE
E	Exposição/Avaliação	Avaliação do PFT
C	Controle	Sucesso ou insucesso na extubação
O	Desfecho	Capacidade de avaliação do PFT para prever o sucesso na extubação

2.4 Amostra

2.4.1 Tipos de estudo incluídos

Foram incluídos estudos observacionais do tipo coorte os quais avaliaram o pico de fluxo da tosse antes do processo de extubação.

2.4.2 Critérios de inclusão dos estudos

1. Estudos prospectivos ou retrospectivos revisado por pares em inglês, português ou espanhol;
2. Pacientes maiores de 18 anos submetidos a ventilação mecânica por mais de 24 horas;
3. Pacientes submetidos a avaliação do pico de fluxo da tosse previamente ao processo de extubação;
4. Pacientes que obtiveram sucesso no Teste de Respiração Espontânea com peça "T" ou PSV baixo, aptos a serem extubados;

2.4.3 Critérios de exclusão dos estudos

1. Inclusão de pacientes traqueostomizados na amostra;
2. Inclusão de pacientes extubados para conforto clínico na amostra;
3. Resumos, cartas, editoriais, opiniões de especialistas, críticas e casos relatórios.

2.5 Procedimentos

2.5.1 Busca de potenciais estudos elegíveis

A busca foi abrangente o suficiente para assegurar a recuperação de todas as evidências disponíveis para a questão da pesquisa, podendo ser reproduzível, para garantir a validade. A pesquisa foi realizada nas bases de dados consideradas essenciais, além de fonte de dados não publicados e literatura cinzenta.

2.5.2 Elaboração da estratégia e termos de busca

No Quadro 2 encontra-se a construção da estratégia de busca detalhada. A estratégia de busca foi componente chave da revisão, sendo baseada na questão da pesquisa. Foi utilizado o vocabulário controlado, que é o descritor de assunto no qual o artigo foi indexado na base. Foram utilizados o *Medical Subject Headings* (MeSH) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Quadro 2 – Construção da estratégia de busca baseado na questão da pesquisa. Fonte: Elaboração própria.

	Descritores em português	Sinônimo português	Descritores em inglês	Entry terms (Sinônimo inglês)
POPULAÇÃO	“Respiração Artificial” OR “Respiración artificial” OR “Artificial Ventilação Mecânica” OR Intubação OR Intubación OR “Cuidados Críticos” OR “Cuidado Intensivo” OR “cuidados intensivos” OR “terapia intensiva”		“Respiration, Artificial” OR “Artificial Respiration” OR “Artificial Respirations” OR “Respirations Artificial” OR “Ventilation Mechanical” OR “Mechanical Ventilations” OR “Ventilations Mechanical” OR “Mechanical Ventilation” OR Intubation OR Intubations OR “spontaneous breathing trial” OR “critical care” OR “intensive care” OR “Care, Critical” OR “Care Intensive”	

EXPOSIÇÃO	Tos OR Tosse OR “Pico do Fluxo Expiratório” OR “Ápice del Flujo Espiratorio”	Cough OR Coughs OR “Peak Expiratory Flow Rate” OR PEFR OR “Flow Rate, Peak Expiratory” OR “Expiratory Peak Flow Rate”
CONTROLE/ DESFECHO (OUTCOME)	Extubação OR “Extubación Traqueal” OR “desmame do respirador” OR “Retirada do Respirador” OR “Retirada do Ventilador” OR “Desconexión del Ventilador” OR desmame	“Airway Extubation” OR weaning OR weanings OR extubation OR extubations OR “Ventilator Weaning”

2.5.3 Processo de busca nas bases de dados

A primeira busca bibliográfica foi realizada em 28/06/2019 às 11 horas com auxílio de duas bibliotecárias experientes no processo de elaboração de revisão sistemática e uma atualização da busca em 04/03/2020 às 14 horas. Efetuada no Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) abrangendo as bases de dados científicas Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS), e nas bases de dados da área Ciências da Saúde Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via Pubmed, *Excerpta Medical Database* (Embase) e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL). No portal de revistas científicas *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), no Registro Central Cochrane de Estudos Controlados (Cochrane) e na literatura cinzenta. Além das bases multidisciplinares SciVerse Scopus (Scopus) e *Web of Science*. Na Tabela 1 encontram-se os endereços das bases de dados.

Tabela 1: Bases de dados e respectivos acessos eletrônicos.

Bases de dados pesquisadas	Endereço eletrônico
MEDLINE/PubMed	www.pubmed.gov
Embase	www.embase.com
Portal BVS	https://bvsalud.org
Scopus	http://scopus.com/home.url
CINAHL	www.cinahl.com

Cochrane	https://www.cochranelibrary.com
Web Of Science	https://login.webofknowledge.com
SciELO	https://scielo.org

A estratégia de busca detalhada, assim como o quantitativo de estudos encontrados em cada base de dados, encontra-se no Apêndice 1.

2.5.4 Fontes de dados não publicados, em andamento e literatura cinzenta

Estudos finalizados e não publicados foram buscados na base de registro de protocolos: ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>). A busca pela literatura cinzenta, que não é indexada em periódicos que publicam formalmente a literatura científica, foi considerada segundo indicação do HANDBOOK da COCHRANE.

2.5.5 Avaliação da elegibilidade dos estudos

O total de artigos recuperados em todas as bases de dados foi registrado no *software* EndNote Web e o processo de remoção de duplicatas deu-se parte no EndNote, parte através de busca manual. Após estes registros, dois revisores (FG e NF) realizaram a triagem dos artigos, primeiro com leitura dos títulos e resumos, e após com a leitura dos textos completos, removendo as referências que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade estabelecidos pela revisão. Estas etapas foram realizadas pelos revisores FG e NA, de maneira independente e seus resultados posteriormente confrontados a fim de chegar ao consenso dos estudos incluídos na revisão.

2.5.6 Extração de dados

Os revisores FG e NF realizaram a extração dos dados dos estudos incluídos, guiados por uma ficha padronizada, construída em forma de planilha eletrônica (Microsoft Excel, E.U.A.). Discrepâncias entre os dois revisores foram resolvidas por consenso. Foram coletadas todas as variáveis consideradas importantes para

interpretação, cálculo e aplicabilidade dos resultados para cada estudo incluído (Quadro 3).

Quadro 3: Variáveis consideradas para extração de dados.

PACIENTES	METODOLOGIA	RESULTADOS
<ul style="list-style-type: none"> • Número (N) de participantes; • Média de idade; • Comorbidades; • Parametros clínicos de interesse para a situação clínica; • Caracterização da amostra. 	<ul style="list-style-type: none"> • Delineamento dos estudo; • Método de aplicação do teste; • Instrumento utilizado; • Presença de terapia de resgate. 	<ul style="list-style-type: none"> • Coleta de variáveis categóricas e numéricas; • Medidas sumárias de desempenho no teste; • Número de pacientes excluídos por resultados inconclusivos.

2.5.7 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos e viés de publicação

Dentre as ferramentas disponíveis para avaliar a qualidade metodológica dos estudos, recomenda-se a utilização do *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2). Trata-se da versão atual da ferramenta mais comumente utilizada em revisões sistemáticas de estudos de acurácia diagnóstica.

Foi utilizado o QUADAS-2 para avaliar o risco de viés dos estudos selecionados. O QUADAS-2 atual está estruturado em quatro domínios-chave, que representam as principais fontes de vieses. Esses domínios referem-se à: 1) Seleção de pacientes, 2) Teste índice, 3) Padrão de referência e 4) Fluxo e tempo. Cada domínio é avaliado em termos de risco de viés e, exceto para o domínio “fluxo e tempo”, em termos de aplicabilidade do teste (WHITING et al, 2011).

Na avaliação do risco de viés, para cada um dos quatro domínios, as questões devem ser respondidas como “sim”, “não” ou “incerto”. Se todas as respostas forem “sim”, significa baixo risco de viés; se qualquer questão for respondida como “não”, alerta para o risco de viés. Ao final das respostas, julga-se o risco de viés como “baixo”, “alto” ou “incerto”, sem atribuição de pontuações.

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Plano de análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o Projeto R versão 3.6.2 (R CORE TEAM, 2019) e os pacotes *diagmeta* (RUCKER et al, 2019) e *mada* (DOEBLER, 2019), conforme recomendado (WANG & LEEFLANG, 2019).

Razões de verossimilhança positiva e negativa (+ LR e -LR, respectivamente; trata-se da magnitude pela qual a probabilidade de extubação em um determinado paciente é modificada pelos resultados do teste de pico de fluxo da tosse [PFT]) e a razão de chances de diagnóstico (Odds ratio; razão das chances de um resultado positivo em um paciente com extubação bem-sucedida em comparação com um paciente com extubação sem sucesso) foram calculados para cada estudo. O agrupamento dos índices foi feito usando o modelo bivariado de Zwindermann & Bossuyt (ZWINDERMAN & BOUSSUYT, 2008). Intervalos de confiança (IC 95%) foram calculados usando o método de Wilson. A heterogeneidade estatística da probabilidade e razão de chances de diagnóstico foi avaliada usando gráfico de florest plot e a estatística Q de Cochran, na qual cada estudo foi ponderado pelo uso de um modelo de variância inversa com heterogeneidade significativa quando $p < 0,05$. Para quantificar a extensão da heterogeneidade, a estatística I² de Higgin foi usada para medir a porcentagem de variabilidade entre os índices sumários causados pela heterogeneidade e não pelo acaso (0% a 25%, pode não ser importante; 25% a 50%, pode representar baixa heterogeneidade; 50% a 75%, pode representar heterogeneidade moderada; 75% a 100%, alta heterogeneidade) (HIGGINS et al, 2003).

Os valores de sensibilidade e especificidade emparelhados de cada estudo foram apresentados através da curva SROC (*summary receiver operating characteristic*) usando o modelo de pontos de múltiplos cortes (STEINHAUSER et al, 2016). Uma curva suavizada foi ajustada entre os estudos para representar a relação entre as frações positivas e falsas positivas (1 - especificidade) de cada estudo, a partir das quais foi calculada a área sob a curva ROC (AUROC). Uma análise de subgrupo foi realizada com estudos que relataram o valor de corte na faixa de 55 a 65 L/min.

2.6.2 Disponibilidade e acesso aos dados

Os dados da pesquisa serão disponibilizados, caso seja necessário, para complementar o entendimento.

2.7 Orçamento e apoio financeiro

Todos os gastos com material de consumo foram custeados pelo pesquisador principal e pelo patrocinador secundário.

Este estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

Quadro 4: Apoio financeiro.

CNPJ	Nome	Tipo de Apoio financeiro	E-mail	Telefone
00889834/0001-08	CAPES	Bolsa	prosup@capes.gov.br	(061) 2022-6250

Capítulo 3 Produção Intelectual

3.1 Manuscrito #1

3.1.1 Metadados do manuscrito #1.

Journal:	Journal of Intensive Care
Two-year Impact Factor (YEAR)³:	1.096
Classificação Qualis (ANO)⁴:	A2
Submetido/Revisado/Aceito em:	Submetido em 22 de junho

3.1.2 Contribuição dos autores do manuscrito #1 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*⁵.

Iniciais dos autores, em ordem:	NAF	ASF	FSG
Concepção	x		x
Métodos	x	X	x
Programação	x	X	x
Validação	x	X	x
Análise formal	x	X	x
Investigação	x		x
Recursos	x	X	x
Manejo dos dados	x	X	x
Redação do rascunho	x	X	x
Revisão e edição	x	X	x
Visualização	x	X	x
Supervisão	x	X	x
Administração do projeto	x	X	x
Obtenção de financiamento	x	x	x

³ Disponível para consulta em: www.scimagojr.com

⁴ Disponível para consulta em: www.sucupira.capes.gov.br

⁵ Detalhes dos critérios em: <https://doi.org/10.1087/20150211>

Cough Peak Flow to Predict the Extubation Outcome: A Systematic Review and Metanalysis

Natália de Araujo Ferreira, MSc

Augusto Motta University, Rehabilitation Sciences Post-Graduate Program

Adress: Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ZIP code: 21041-010, E-mail: natalia_araujoferreira@yahoo.com.br

<https://www.unisuam.edu.br/about-unisuam/>

Arthur de Sá Ferreira, PhD

Augusto Motta University, Rehabilitation Sciences Post-Graduate Program

Address: Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ZIP code: 21041-010, E-mail: asferreira@unisuam.edu.br

<https://www.unisuam.edu.br/about-unisuam/>

Fernando Silva Guimarães, PhD (corresponding author)

Federal University of Rio de Janeiro, Physical Therapy Department

Address: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255, Ilha do, Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ZIP code: 21941-590, E-mail: fguimaufRJ@yahoo.com.br

<https://www.medicina.ufrj.br/>

Trial registration

PROSPERO (identifier CRD42019143195)

Abstract

Background: A considerable proportion of patients who succeed in a spontaneous breathing trial (SBT) are reintubated because of incapacity to protect their airways. This systematic review was designed to assess the usefulness of cough peak flow (CPF) to predict the extubation outcome in patients who passed an SBT.

Methods: The search covered the scientific databases MEDLINE, LILACS, IBECs, CINAHL, SciELO, Cochrane, Scopus, Web of Science and gray literature. The Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) was used to assess the methodological quality and risk of study bias. The statistical heterogeneity of likelihood and diagnostic odds ratios was evaluated using forest plots and the Cochran's Q statistic, and a crosshair summary receiver operating characteristic (SROC) plot using the multiple cutoffs model was calculated.

Results: We initially retrieved 3522 references from the databases; from these, 12 studies including 1757 subjects were selected for the qualitative analysis. Many studies presented unclear risk of bias in the "patient selection" and "flow and time" criteria. Of the 12 included studies, seven presented "high risk" and five "unclear risk" on the item "reference standard." The diagnostic performance of CPF for extubation outcome was low to moderate when we considered the results from all included studies, with a +LR of 1.360 (95% CI 1.240–1.530), –LR of 0.218 (95% CI 0.159–0.293) and DOR of 6.450 (95% CI 4.490–9.090). A subgroup analysis including only the studies with a cutoff between 55 and 65L/min showed a slightly better, though still moderate, performance, with a +LR of 1.390 (95% CI 1.270–1.540), –LR of 0.176 (95% CI 0.109–0.267) and DOR of 8.400 (95% CI 4.740–13.600).

Conclusion: A CPF assessment considering a cutoff between 55 and 65L/min may be useful as a complementary measurement prior to extubation. More well-designed studies are needed to elucidate the best method and equipment to record CPF as well as the best cutoff.

Keywords: Extubation; mechanical ventilation; weaning; cough.

BACKGROUND

Mechanical ventilation (MV) is essential in approaching respiratory failure; however, the decision on the ventilatory support interruption is paramount in the care of critically ill patients. Increases in MV duration are associated with increased mortality and complications such as ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated lung injury, atelectasis and pneumothorax, among others [1-3]. Therefore, the discontinuation of MV should be provided as soon as possible. On the other hand, early extubation may lead to reintubation, which also results in increased morbidity, increased length of hospital stay and mortality [4,5].

With the goal of avoiding the complications resulting from the unnecessary permanence and precocious withdrawal of the endotracheal tube, a spontaneous breathing trial (SBT) is recommended in the current weaning guidelines to assess the patient's ability to breathe spontaneously [1,6,7]. This can be accomplished in two ways: through total removal of the mechanical ventilatory support by connecting a T-shaped piece in the endotracheal tube with an enriched oxygen source, or through a reduction in ventilatory pressure support to about 7 cmH₂O. A trial is considered successful when the patient tolerates 30 minutes or more of either technique [6,8]. Although the SBT has proven high accuracy in predicting the weaning outcome, 12.4% to 21% of patients who succeed in this test require reintubation within 48 to 72 hours [6-13]. One of the main reasons reported for reintubation is ineffective coughing, resulting in secretion retention in the post-extubation period, which cannot be predicted by the SBT [14-16].

Many studies have reported that cough strength assessment by measurement of cough peak flow (CPF) is highly accurate in predicting the extubation outcome [17-20]. Moreover, this assessment is advocated as objective, easy to perform, inexpensive and reproducible [21,22]. Despite these promising results, though, there are several methodological aspects to be considered in related studies, as well as differences regarding the accuracy, the best cutoff value

to predict extubation success and how to obtain the measurement. Therefore, we decided to systematically review the literature to assess the accuracy of CPF measurement and the best cutoff point, as well as technical issues regarding the procedure.

METHODS

The review methodology was defined prior to the start of data research. The protocol has been registered in the *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (registration number CRD42019143195). Changes were made in the initial protocol to include further subgroup analyses. The systematic review was reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist [23].

Search strategy

Electronic searching in databases was carried out on 04/03/2020 and guided by two experienced librarians and two researchers (FG and NA). It covered the following databases and portals: MEDLINE via Pubmed; BVS Portal, including LILACS and IBECs scientific databases; CINAHL; SciELO; Cochrane; Scopus; Web of Science; EMBASE; and gray literature. Additionally, we searched a clinical trials registry (<http://clinicaltrials.gov>) for unpublished and ongoing studies.

The search strategy used the following keywords: (“artificial respiration” or “ventilation mechanical” or “intubation” or “spontaneous breathing trial” or “critical care” or “intensive care”) and (cough or “peak expiratory flow rate”) and (“airway extubation” or weaning or “ventilator weaning” or extubation). For the EMBASE database, the search strategy was ((“artificial ventilation” or intubation or “intensive care”) and coughing or “peak expiratory flow”) and weaning or “ventilator weaning” or “extubation failure.”

The research was designed to obtain the highest possible sensitivity, while specificity was warranted by manual reviews of the retrieved results. FG and NA independently examined the titles and abstracts resulting from the electronic search to exclude obviously irrelevant articles. After this stage, the full texts of the other studies were evaluated. The two reviewers discussed the texts to reach a consensus when there was disagreement.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria were as follows: (1) type of study: prospective or retrospective peer-reviewed studies in English, Portuguese or Spanish; (2) population: patients older than 18 years under MV for more than 24 hours who were successful in the spontaneous breathing test (SBT) and considered able to be extubated; (3) index test/assessment: measurement of CPF prior to the extubation process; and (4) predefined results: the expected outcome of CPF assessment's ability to predict extubation success or failure. The following were excluded: (1) abstracts, letters, editorials, expert opinions, reviews and case reports; (2) studies with tracheotomized patients; and (3) studies with patients extubated for clinical comfort.

Data extraction

Two reviewers (FG and NA) extracted data independently using a predefined data extraction form. Data extracted included the first author's name, year of publication, study design, cough assessment method (voluntary or involuntary), instrument used for measurement, use of rescue therapy (yes or no, device), sample size (N), extubation failure or success (N), sensitivity and specificity, cutoff, area under the receiver operating characteristic curve (AUC), positive and negative predictive value, relative risk, odds ratio and positive and negative likelihood ratios. Articles by the same author were carefully examined to avoid duplication of included studies, and any disagreement was resolved by consensus.

Quality assessment and publication bias

The *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2)* [24] was used to assess the methodological quality and risk of study bias. The tool is structured in four domains that present the main sources of bias, including patient selection, index testing, reference standard and flow and time. Each domain is assessed for bias risk and, except for the flow and time domain, for test applicability.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using R Project version 3.6.2 [25] and packages *diagmeta* [26] and *mada* [27], as recommended [28].

Positive and negative likelihood ratios (+LR and -LR, respectively; the magnitude by which the probability of extubating in a given patient is modified by the results of the CPF test) and the diagnostic odds ratio (DOR; the ratio of the odds of a positive result in a patient with successful extubation compared with a patient with unsuccessful extubation) were calculated for each study. Pooling of the indices was done with the bivariate model of Zwindermann & Bossuyt [29]. Confidence intervals (95%CI) were calculated using Wilson's method. The statistical heterogeneity of likelihood and DORs was evaluated using forest plots and the Cochran's Q statistic, in which each study was weighted by use of an inverse variance model with significant heterogeneity when $p < 0.05$. To quantify the extent of heterogeneity, we used Higgins's I^2 statistic to measure the percentage of variability among summary indices that was caused by heterogeneity rather than chance (0% to 25%, may not be important; 25% to 50%, may represent low heterogeneity; 50% to 75%, may represent moderate heterogeneity; 75% to 100%, may represent high heterogeneity) [30].

The paired sensitivity and specificity values of each study were presented on a crosshair summary receiver operating characteristic (SROC) plot using the multiple cutoffs model [31]. A smoothed curve was then fitted across studies to represent the relationship between true positive and false positive (1-specificity) fractions of each study, from which the area under the ROC (AUROC) curve was calculated. To investigate whether variation in the diagnostic threshold affected the shape of the SROC curve, the threshold effect was tested using the regression equation $\log(\text{DOR}) = a + b \times S$, where S is a measure of the diagnostic threshold (null hypothesis: $b=0$). A subgroup analysis was conducted with studies that reported a cutoff value in the range of 55 to 65 L/min.

RESULTS

Literature search results

We initially identified 3522 references in the databases, and after the removal of 818 duplicates, we obtained 2704 studies. Of these, we discarded 2654 articles after reading the titles and abstracts. We examined the full texts of 50 articles and excluded 38 that did not meet the inclusion criteria. After all these processes, 12 articles were selected for inclusion in this review (Figure 1).

Characteristics of the studies

The main individual characteristics of the studies are summarized in Table 1. Among the 12 included studies [8,17-19,22,32-38], two had their results divided for analysis [33,36]. Thus, 14 set of results are presented in Table 2, with one (8%) study published in the years 2003, 2004, 2009, 2010, 2013, 2014, 2016 and 2018; two (17%) studies published in 2015; and two (17%) studies published in 2017. The total sample size from the included studies was 1757 (range 88 to 356) participants, of whom 135 were classified as neurological and 125 were

classified as burned. Cough assessment was performed voluntarily in nine articles and involuntarily in two articles, and one article compared the two forms. Four articles used noninvasive ventilation (NIV) as rescue therapy, and one of those also used mechanically assisted cough. Two studies assessed CPF with a mechanical ventilator, and one of those compared the evaluation of the CPF through the spirometer and ventilator. The post-extubation observation period was up to 72 hours in seven studies, up to 48 hours in four studies and up to hospital discharge in one study. In the studies in which there was not a contingency table, we e-mailed the authors to ask for data to construct 2 X 2 tables.

The ROC curve was calculated in seven studies, while the cutoff point was defined “a priori” in five studies. Specificity and sensitivity values ranged from 55.1 to 87 and from 69 to 85, respectively. The area under the ROC curve ranged from 0.61 to 0.83, and the averaged cutoff value for CPF was 59.3 ± 9.9 L/min (range 35 to 80 L/min). Ten (71%) results from nine studies used cutoff values in the range of 56 to 62.4 L/min. The total number of successful cases was 1677 (84%), with an average CPF value of 83.6 ± 17.9 L/min (range 63.6 to 125.8 L/min). The total number of failures was 321 (16%), with an average CPF value of 55.5 ± 11.1 L/min (range 36.3 to 75.8 L/min). Details of all included studies are shown in Table 1 and 2.

Quality assessment in included studies

Most studies presented a low to unclear risk of bias in the overall analysis, except for the item “reference standard.” Of the 12 included studies, seven presented a “high risk” and five an “unclear risk” due to lack of objective clinical criteria for reintubation and non-exclusion of patients who were reintubated for laryngospasm. The use of NIV as rescue therapy was observed in four studies, being classified as “unclear risk” for bias in the item “flow and time”. Three studies including reintubated patients were also assigned as having “unclear risk” in the item “flow and time.” Three studies reported that patients were ready to wean but did not

describe specific criteria, so we assigned them the “unclear risk” classification in the item “patient selection” (Figure 2).

Quantitative data synthesis

Regarding the confusion matrix analysis, 10 (71%) results reported sensitivity and specificity values alongside the area under the ROC curve. Four (29%) results reported positive and negative predictive values. Five (36%) results reported positive likelihood values, and four (29%) negative ones. Five (36%) studies also reported relative risk, whereas only three (21%) reported the odds ratio. The pooled summary probabilities (Figures 3 and 4) showed that the diagnostic performance of CPF for extubation was low to moderate, with a +LR of 1.360 (95% CI 1.240–1.530), –LR of 0.218 (95% CI 0.159–0.293) and DOR of 6.450 (95% CI 4.490–9.090). No evidence of heterogeneity was observed for the +LR (Cochran’s $Q = 9.426$, $p = 0.399$, $I^2 = 4.5\%$), –LR (Cochran’s $Q = 7.493$, $p = 0.586$, $I^2 = 0\%$) or DOR (Cochran’s $Q = 7.889$, $p = 0.545$, $I^2 = 0\%$).

The SROC curve yielded a maximum sensitivity of 0.767 (95% CI 0.353–0.967) and specificity of 0.536 (95% CI 0.158–0.882) and an area under the curve of 0.696 (given sensitivity: 95% CI 0.088 to 0.015; given specificity: 95% CI 0.441 to 0.980), consistent with the moderate diagnostic accuracy of CPF for extubation (Figure 4, left panel). We observed no evidence of a threshold effect ($b = -0.007$, $p = 0.668$).

Subgroup analysis

Six (43%) studies reported a cutoff value in the range of 55 to 65 L/min. The pooled summary probabilities showed that the diagnostic performance of CPF for extubation was slightly higher than the overall quantitative synthesis, with a +LR of 1.390 (95% CI 1.270–1.540), –LR of 0.176 (95% CI 0.109–0.267), and DOR of 8.400 (95% CI 4.740–13.600). No

evidence of heterogeneity was observed for the +LR (Cochran's $Q = 4.417$, $p = 0.491$, $I^2 = 0\%$), -LR (Cochran's $Q = 4.339$, $p = 0.501$, $I^2 = 0\%$), or DOR (Cochran's $Q = 4.827$, $p = 0.437$, $I^2 = 0\%$). Due to the limited number of studies, no subgroup analysis was conducted for the SROC curve. Likewise, we observed no evidence of a threshold effect ($b = -0.155$, $p = 0.182$).

DISCUSSION

The current recommendations for the extubation readiness testing are focused on the SBT performance; however, it is known that this trial cannot assess individuals' capacity to protect their airways, which is directly related to the extubation outcome. Therefore, considering that extubation failure is associated with increased mortality and MV stay in ICU patients [1,15], a number of studies aimed at improving the prediction of the extubation outcome have assessed cough strength in patients who succeed in an SBT. However, such studies used different methods, populations and devices to perform the measurement. These differences between studies and some methodological limitations make it difficult to determine clinical guidelines to record CPF and the best cutoff associated with the weaning outcome.

The evaluation of CPF is an objective method to predict successful extubation, which can be carried out voluntarily or involuntarily. Most of the studies in this review evaluated voluntary coughing, which depends on the patient's motivation, effective coordination and preservation of respiratory neuromuscular activity. Two studies evaluated the patients in an involuntary way—i.e., one triggered by the cough reflex [32,35]. Su et al. considered this method more natural, being similar to the physiological cough and having the advantage of covering uncooperative patients who do not want or are unable to produce a cough voluntarily [32]. Duan et al. in a study with 115 patients (5 of whom were noncooperative) compared voluntary and involuntary cough assessment (by instilling 2ml of saline), concluding that

voluntary coughing is not invasive and has a greater capacity to predict extubation failure than involuntary coughing in cooperative patients [33]. As the cough reflex response may be directly proportional to the stimulation, it is not known if a stronger stimulus, such as mechanical stimulation with a catheter or instilling a higher saline volume, would produce better results. Nevertheless, the instillation of saline solution could be uncomfortable and could lead to transitory desaturation. Thus, voluntary measures would be more suitable for cooperative individuals, whereas involuntary stimulation could be reserved for noncooperative patients. Another alternative is using voluntary testing at first in cooperative patients. If the CPF were to be below the success threshold, an involuntary effective stimulation would be applied to discard false-negative results due to low motivation of patients.

Most of the studies used an external spirometer to record CPF. However, two studies used the mechanical ventilator display. Bai et al. concluded in a study that both methods had good predictive accuracy for reintubation (AUC=0.79 for the spirometer vs AUC=0.83 for the ventilator, $P = 0.26$) [36]. Similarly, Gobert et al. used a flow meter built into a ventilator, showing good predictive capacity (AUC=0.61) and highlighting the advantage of not requiring additional costs to purchase a device or having to disconnect the patient [37]. Although the measure using the mechanical ventilator is more practical, some aspects must be taken into account, such as how much the ventilator circuit resistance reduces the CPF (perhaps determining a lower cutoff), what frequency response and sampling frequency are needed in the ventilator acquisition system and what the most appropriate ventilatory parameters would be to perform the measurement. Other technical aspects can also affect the reliability of CPF measurements, regardless of whether they are made with a ventilator or with an external device. The European Respiratory Society [39] carried out a complete—though not specifically designed to the target population of our study—update on respiratory muscle tests since its last recommendations in 2002, advising on the importance of standardization in the peak expiratory

flow measurements. Aspects such as the quantity of maneuvers, patient position and possible discrepancies between different measurement instruments were pointed to as important contributors to different results across the studies. The authors of the articles selected for this review used different measurement instruments, and there was no detail for the most part on how the maneuvers were performed. The position of the patients, level of consciousness, endotracheal tube size, number of measurements and the interval(s) between them, acceptability criteria for the measurements, and how the researchers performed the verbal stimulation are examples of data not reported in most studies. Corroborating the editorial letter published earlier this year [40], we believe that despite the potential of CPF for predicting the extubation outcome, studies are needed to investigate the relationship between the test results, measurement instruments and protocol used so that future research can be standardized, resulting in more consistent evidence within the clinical practice.

Among the studies included in this review, that by Beuret et al. presented the lowest CPF cutoff value at 35L/min, which may be considered an outlier compared to the other values [18]. This difference could be attributed to the abovementioned issues and lack of information about how long the patients remained in an SBT, since a longer time might have predisposed patients to fatigue prior to the assessment, resulting in lower CPF values. Moreover, the use of NIV as rescue therapy may also have postponed the reintubation of patients with low CPF, causing them to be reintubated beyond the 48 hours that determined extubation failure in their study. In this way, the cutoff associated with the failure may have been shifted down. Finally, in this study, there were no objective clinical criteria for reintubation, which may also have been a source of bias.

At the other end, the cutoff value of 80 L/min found in the study of Kutchak et al. may also be an outlier compared to the values of other studies in this review [35]. Some factors that may have contributed to this result include patients who were younger than in the other studies

and mostly male and the use of the Mini Wright flowmeter, which may result in overreading and measurement bias [41,42]. Interestingly, this is the only paper in the review that measured CPF by using catheter stimulation. Another hypothesis is that the catheter provided a highly effective stimulation, resulting in CPF values greater than those obtained by saline stimulation or voluntary coughing.

When we analyzed the risk of bias, the “reference standard” criterion presented “high risk” or “unclear risk” in most studies. For this review, the reference standard was considered as the outcome of extubation—that is, as essential to calculating the predictive power of CPF. Unfortunately, seven [8,18,19,32,34,35,37] of the 12 included studies did not report the criteria that guided the decision-making respecting the reintubation. Also, the authors did not exclude reintubations due to laryngospasm and laryngeal edema, which are relatively common causes of extubation failure and are not related to patients’ ability to eliminate secretions.

The inclusion of patients who had already been extubated was scored as “unclear risk” in the “flow and time” criterion [8,17,33], since reintubation is associated with a longer duration of intensive care and hospital stay, increased incidence of ventilator-associated pneumonia, laryngeal edema and increased mortality [43,44]. Although the evidence is scarce regarding the use of NIV to prevent reintubation, [44] four studies [18,22,33,37] in this review have included this procedure as rescue therapy. Even when NIV is not effective at preventing reintubation, its use may delay it. Therefore, as the “reference standard” uses a 48- or 72-hour time criterion, we considered that the use of NIV during the post-extubation period represents an “unclear” risk of bias in the “flow and time” criterion. In three studies [18,34,35], “unclear risk” was given in the “patient selection” criterion. These studies did not describe sufficiently the parameters for considering patients ready to wean, the criteria for interrupting the SBT or that patients had to pass the SBT to be included. Studies that did not sufficiently describe how the CPF

measurement was performed or that established the cutoff a priori (and not from the ROC curve) also received an “unclear” or “high risk” rating in the “index test” criterion.

Despite the methodological limitations, different measurement instruments and way in which the CPF was measured, we observed that nine of the 12 studies in this review had CPF cutoff values between 56 and 62.4 L/min, presenting high sensitivity and specificity to predict success in planned extubation [8,17,19,32-34,36-38]. Among these nine studies, five calculated the cutoff from the ROC curve [17,32-34,36]. Because of these results strongly suggesting that the best cutoff to predict the outcome of extubation is around 60L/min, some authors who determined the cutoff a priori in their studies adopted this threshold [8,19,37,38]. No study considered the factors of age, sex or endotracheal tube size, which might be confounders, on determining the best cutoff. Age and sex are directly related to the predicted peak expiratory flow. Therefore, it is likely that women and older people may have CPF that is lower but within a normal range. Moreover, endotracheal tubes with smaller diameters may determine a lower CPF for the same individuals. We hope that these aspects may be considered in future studies, perhaps bringing new insights to established individualized CPF thresholds and improving their predictive power. These possible sources of bias together with the abovementioned methodological limitations and differences were probably responsible for the moderate diagnostic accuracy observed in the statistical analysis. When we analyzed the subgroup of studies with cutoff values between 55 and 65L/min, the diagnostic performance of CPF was slightly higher than the overall quantitative synthesis, reinforcing the current assumption that the best cutoff is around 60L/min.

The rationale of CPF as a predictor of extubation outcome in patients who succeed in an SBT is based on the secretion retention during the post-extubation period due to cough ineffectiveness. Therefore, measures should be taken to optimize airway clearance and to prevent reintubation in patients who present low CPF. Some evidence reinforces this premise,

such as a study from Duan et al. , who divided their sample of 356 individuals who succeeded in an SBT into patients eligible for treatment with NIV or conventional oxygen therapy (control group) [22]. Their results showed that for patients with $CPF \leq 70L/min$, NIV reduced reintubation by comparison to the control group (9% vs 35% post-extubation up to 72 hours, $p < 0.01$). Patients with $CPF > 70 L/min$ did not benefit from NIV, which strengthens the hypothesis that NIV as rescue therapy may have been a source of bias in another three CPF studies included in this review [18,33,37]. Notwithstanding this favorable result from Duan et al. it was not clear by what mechanisms the NIV may have prevented intubation in patients with reduced CPF [22]. On the other hand, a study from Gonçalves et al. that included a sample of 75 patients showed that mechanically assisted cough in the post-extubation period was associated with a significant lower reintubation rate than in control patients [45]. It is likely that the patients who benefited the most from mechanically assisted cough were those with reduced CPF.

From the results of this review, it is possible to infer that CPF recording is promising for improving approaches to patients in the process of mechanical ventilation withdrawal. The studies included in this review make it very clear that reduced CPF values are associated with extubation failure. The cutoff of about 60L/min seems to be the one with the best accuracy. However, recommendations on how to perform the measurement are necessary so that well-designed studies using standardized protocols can in the future determine the best cutoff associated with the extubation outcome.

Funding

This work was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal under Grant Finance Code 001.

REFERENCES

1. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely Jr, Epstein SK, Fink JE, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001;120(6):375-95.
2. Epstein SK. Weaning from ventilatory support. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:36-43.
3. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart T, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28 day International study. *JAMA*. 2002;287:345-55.
4. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apeztegoria C, Gonzalez M, Arabi Y, Restrepo M, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care*. 2011;26:502-9.
5. Coplin W, Pierson D, Cooley K, Newell D, Rubenfeld G. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000;161:1530-6.
6. Boles J, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29:1033-56.
7. Macintyre NR. Evidence-based assessments in the ventilator discontinuation process. *Respir Care*. 2012;57:1611-8.
8. Smailes S, Vicar A, Martin R. Cough strength, secretions and extubation outcome in burn patients who have passed a spontaneous breathing trial. *Burns*. 2013;39:236-42.
9. Hayashi LY, Gazzotti MR, Vidotto MC, Jardim JR. Incidence, indication and complications of postoperative reintubation after elective intracranial surgery. *Med J*. 2013;131(3):158-65.
10. Liu Y, Wei LQ, Li GQ, Lu FY, Wang H, Zhang YH, et al. A decision-tree model for predicting extubation outcome in elderly patients after a successful spontaneous breathing trial. *Anesth Analg*. 2010;111:1211-8.
11. Solsona J, Diaz Y, Vazquez A, Pilar M, Zapatero A, Marrugat J. A pilot study of a new test to predict extubation failure. *Crit Care*. 2009;13(2):56.
12. Navalesi P, Frigerio P, Moretti MP, Sommariva M, Vesconi S, Baiardi P, et al. Rate of reintubation in mechanically ventilated neuro- surgical and neurologic patients: evaluation of systematic approach to weaning and extubation. *Crit Care Med*. 2008;36(11):2986-92.
13. El Solh A, Bhat A, Gunen H, Berbary E. Extubation failure in the elderly. *Respir Med*. 2004;98:661-8.
14. Rothaar RC, Epstein SK. Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention. *Curr Opinion Crit Care*. 2003;9:59-66.

15. Thille A, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2011; 39:2612–8.
16. Mokhlesi B, Tulaimat A, Gluckman T, Wang Y, Evans A, Corbridge TC. Predicting extubation failure after successful completion of a spontaneous breathing trial. *Respir Care.* 2007;52:1710–7.
17. Smina M, Salam A, Khamiees M, Gada P, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Cough peak flows and extubation outcomes. *Chest.* 2003;124(1):262-8.
18. Beuret P, Roux C, Auclair A, Nourdine K, Kaaki M, Carton M. Interest of an objective evaluation of cough during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1090-3.
19. Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1334-9.
20. Gao XJ, Qin YZ. A study of cough peak expiratory flow in predicting extubation outcome. *Chinese Crit Care Med.* 2009;21(7):390-3.
21. Jiang C, Esquinas A, Mina B. Evaluation of cough peak expiratory flow as a predictor of successful mechanical ventilation discontinuation: a narrative review of the literature. *Journal of Intensive Care.* 2017;5:1-5.
22. Duan J, Han X, Huang S, Bai L. Noninvasive ventilation for avoidance of reintubation in patients with various cough strength. *Critical Care.* 2016;20:31-7.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):264-9.
24. Whiting P, Rutjes A, Westwood M, Mallet S, Deeks J, Johannes B, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *An Intern Med.* 2011;155:529-36.
25. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>. Accessed 15 May 2020.
26. Rücker G, Steinhauser S, Schwarzer G. Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies with Several Cutpoints. <https://github.com/guido-s/diagmeta>. Accessed 15 May 2020.
27. Doebler P. Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy. <https://r-forge.r-project.org/projects/mada>. Accessed 15 May 2020.
28. Wang J, Leeflang M. Recommended software/packages for meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Lab Precis Med.* 2019;4:22.
29. Zwinderman AH, Bossuyt PM. We should not pool diagnostic likelihood ratios in systematic reviews. *Statist Med.* 2008;27:687–697.

30. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–60.
31. Steinhauser S, Schumacher M, Rucker G. Modelling multiple thresholds in meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:1–15.
32. Su WE, Chen YH, Chen CW, Yang SH, Su CL, Perng WC, et al. Involuntary Cough Strength and Extubation Outcomes for Patients in an ICU. *Chest*. 2010;137(4):777-82.
33. Duan J, Liu J, Meiling X, Yang X, Wu J, Zhou L. Voluntary is better than involuntary cough peak flow for predicting re-intubation after scheduled extubation in cooperative subjects. *Respir Care*. 2014;59(11):1643-51.
34. Duan J, Lintong Z, Meiling X, Jinhua L, Xiangmei Y. Semiquantitative Cough Strength Score for Predicting Reintubation After Planned Extubation. *American Journal of Critical Care*. 2015;24(6):86-90.
35. Kutchak F, Bianchin M, Rieder M, Debesaitys A, Forgiarini L, Bochi A. Reflex cough as predictor of successful extubation in neurological patients. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):358-64.
36. Bai and Duan. Use of Cough Peak Flow Measured by a Ventilator to Predict Re-Intubation When a Spirometer Is Unavailable. *Respiratory Care*. 2017;62(5):566-71.
37. Florent G, Hodane Y, Romain T, Raul F, Marie-Aude L, Jean-Franc B, et al. Predicting Extubation Outcome by Cough Peak Flow Measured Using a Built-in Ventilator Flow Meter. *Respiratory Care*. 2017;62(12):1-15.
38. Xiǎo M and Duan J. Weaning attempts, cough strength, and albumin are independent risk factors of reintubation in medical patients. *The Clinical Respiratory Journal*. 2017;12(3):1-22.
39. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1-34.
40. Kulnik S, Lewki A, MacBean V, Spinou A. Accuracy in the Assessment of Cough Peak Flow: Good Progress for a “Work in Progress”. *Respiratory Care*. 2020;65(1):133-4.
41. Jackson AC. Accuracy, reproducibility, and variability of portable peak flowmeters. *Chest*. 1995;107(3):648-51.
42. Miller R, Dickinson A, Hitchings J. The accuracy of portable peak flow meters. *Thorax*. 1992;47(11):904-9.
43. Menon N, Joffe A, Deem S, Yanez N, Grabinsky A, Dagal A, et al. Occurrence and complications of tracheal reintubation in critically ill adults. *Respir Care*. 2012;57:1555-63.
44. Maggiore S, Battilana M, Serano L, Petrini F. Ventilatory support after extubation in critically ill patients. *Lancet Respir Med*. 2018;6(12):948-62.

45. Gonçalves R, Honrado T, Winck C, Paiva A. Effects of mechanical insufflation-exsufflation in preventing respiratory failure after extubation: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2012;16(2):1-8.

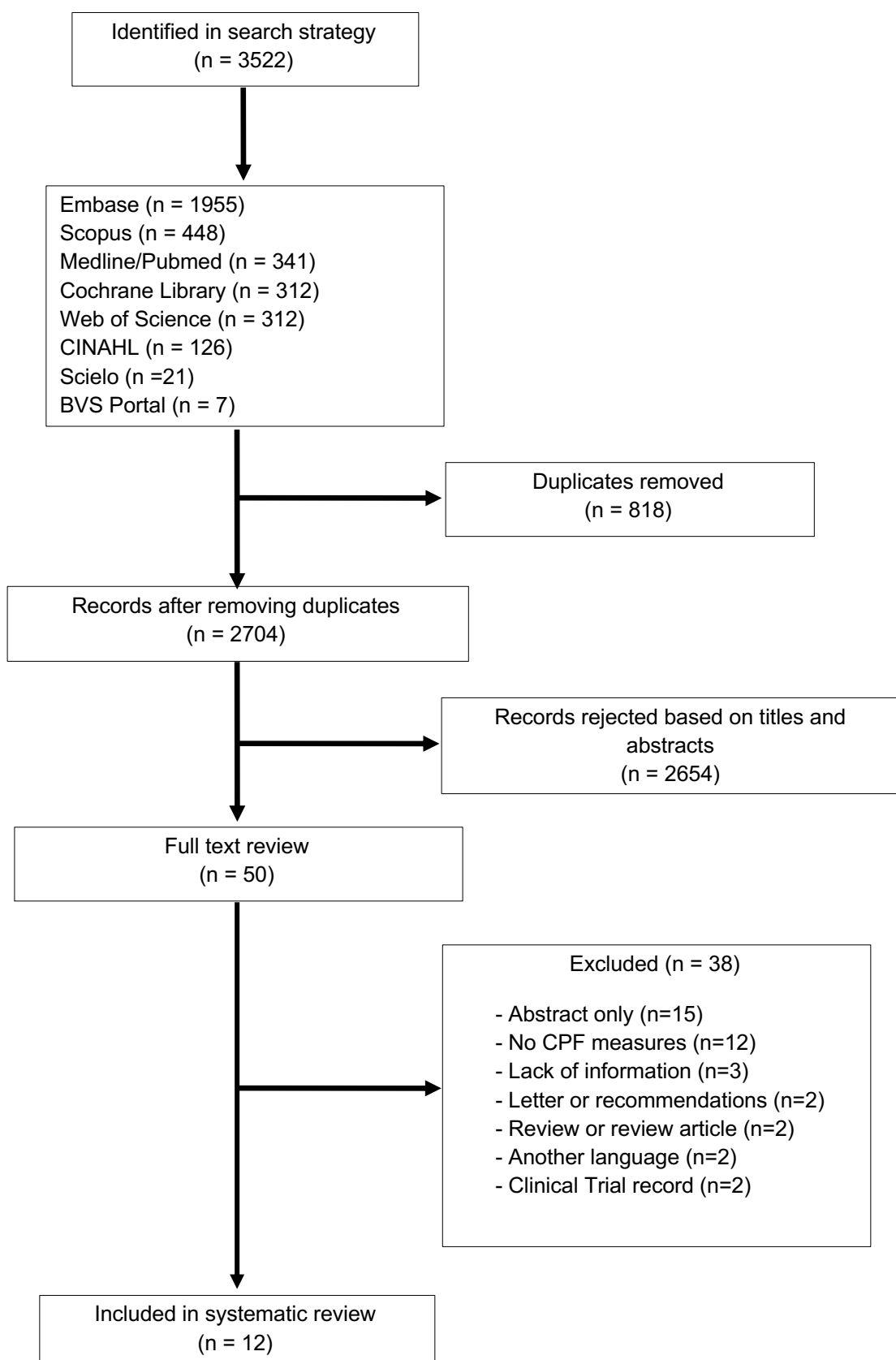


Figure 1 Selection of studies included in this meta-analysis

Table 1 Characteristics of the included studies

Study	N	Age, years	Duration of MV, days	Cough Assessment	Measuring Instrument	Definition of Extubation Failure	Rescue Therapy	Cutoff from ROC curve
Smina et al., 2003 ¹⁷	115	Extubation failure: 62.5±5.8 ^a Extubation success: 64.1±1.7 ^a	Extubation failure: 3.7±0.1 ^a Extubation success: 3.3±0.2 ^a	Voluntary (coached)	Peak flow meter (non-specified model)	Reintubation within 72 hours	No	Yes
Salam et al., 2004 ¹⁹	88	Extubation failure: 62.0±4.7 ^a Extubation success: 62.4±1.9 ^a	Extubation failure: 6.3±1.9 ^a Extubation success: 5.6±0.6 ^a	Voluntary (coached)	Pneumotachograph (Aztech peak flow meter)	Reintubation within 72 hours	No	No
Beuret et al., 2009 ¹⁸	130	Extubation failure: 70 (16) ^b Extubation success: 62 (17) ^b	Extubation failure: 9.5 (7-18) ^c Extubation success: 8 (4-16) ^c	Voluntary (coached)	Pocket spirometer (Piko-1)	Reintubation within 48 hours	Yes, NIV	Yes
Su et al., 2010 ³²	150	Extubation failure: 68.0 (20.0-88.0) ^d Extubation success: 66.0 (20.0-95.0) ^d	Extubation failure: 4.5 (3.0-28.0) ^d Extubation success: 4.0 (3.0-24.0) ^d	Involuntary (saline instillation)	Hand-held respiratory mechanics monitor (non-specified model)	Reintubation until hospital discharge	No	Yes
Smailes et al., 2013 ⁸	125	Extubation failure: 44 (27-70.4) ^e Extubation success: 38 (34-43.6) ^e	Extubation failure: 20 (13.3-28) ^e Extubation success: 6 (4-7) ^e	Voluntary (coached)	Mini-Wright peak flow meter	Reintubation within 48 hours	No	No
Duan et al., 2014 ³³	115	Extubation failure: 73.95 ±15.43 ^b Extubation success: 68.42 ±15.12 ^b	Extubation failure: 9.58 ±5.84 Extubation success: 5.80 ±5.55	Voluntary and Involuntary (saline instillation)	Spirometer (Chest- graph HI-101)	Reintubation within 72 hours	Yes, NIV	Yes
Duan et al., 2015 ³⁴	186	Extubation failure: 73.6 (14.0) ^b Extubation success: 68.3 (16.0) ^b	Extubation failure: 8.6 (5.3) ^b Extubation success: 7.4 (10.5) ^b	Voluntary (coached)	Spirometer (Chest- graph HI-101)	Reintubation within 72 hours	No	Yes
Kutchak et al., 2015 ³⁵	135	Extubation failure: 49.82±16.93 ^b Extubation success: 48.17±17.50 ^b	Extubation failure: 11.46±6.26 ^b Extubation success: 7.21±4.85 ^b	Involuntary (saline instillation and catheter)	Mini-Wright peak flow meter	Reintubation within 48 hours	No	Yes
Duan et al., 2016 ²²	356	CPF ≤ 70L/min (NIV): 73±12 ^b CPF ≤ 70L/min (Control): 74±13 ^b CPF > 70L/min (NIV): 67±14 ^b CPF > 70L/min (Control): 58±19 ^b	CPF ≤ 70L/min (NIV): 8±12 ^b CPF ≤ 70L/min (Control): 7±5 ^b CPF > 70L/min (NIV): 7±5 ^b CPF > 70L/min (Control): 5±4 ^b	Voluntary (coached)	Spirometer (Chest- graph HI-101)	Reintubation within 72 hours	Yes, NIV	No
Bai & Duan., 2017 ³⁶	126	Extubation failure: 77±13 ^b Extubation success: 66±14 ^b	Extubation failure: 9.3±4.4 ^b Extubation success: 4.9±4.1 ^b	Voluntary (coached)	Mechanical ventilator display (PB840, Covidien) and Spirometer (Chest- graph HI-101)	Reintubation within 72 hours	No	Yes

Study	N	Age, years	Duration of MV, days	Cough Assessment	Measuring Instrument	Definition of Extubation Failure	Rescue Therapy	Cutoff from ROC curve
Gobert et al., 2017 ³⁷	92	Extubation failure: 71 (65-78) ^c Extubation success: 69 (60-75) ^c	Extubation failure: 8 (5-11) ^c Extubation success: 4 (3-11) ^c	Voluntary (coached)	Built-in flow meter (hot wire technology, Spirlog, EvitaXL, Drager)	Reintubation within 48 hours	Yes, NIV and MI-E	No
Xiao & Duan., 2018 ³⁸	139	Extubation failure: 77±11 ^b Extubation success: 63±19 ^b	Extubation failure: 9.0±5.6 ^b Extubation success: 5.7±4.3 ^b	Voluntary (coached)	Spirometer (Chest- graph HI-101)	Reintubation within 72 hours	No	No

N= Number; MV= Mechanical ventilation; ROC= Receiver Operating Characteristic; CPF= Cough Peak Flow; NIV = Noninvasive Ventilation; MI-E=Mechanical Insufflation-Exsufflation; ^aMean±SE; ^bMean±SD; ^cMedian (interquartile range); ^dMedian (range); ^eMean or median (95% CI).

Table 2 Predictive Power of Cough Peak Flow from the Included Studies

Study	Cut-off (L/min)	AUC (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Predictive value +	Predictive value -	Likelihood ratio +	Likelihood ratio -	Relative risk	Odds ratio
Smina et al., 2003	60.0	70.0	69.0	74.0	-	-	-	-	5.100	-
Salam et al., 2004	60.0	-	76.9	65.7	-	-	2.200	-	4.800	-
Beuret et al., 2009	35.0	-	79.0	71.0	-	-	2.720	0.290	6.900	-
Su et al., 2010	58.5	80.2	78.8	78.1	93.0	50.0	-	-	-	0.950
Smailes et al., 2013	60.0	-	-	-	-	-	-	-	9.100	1.060
Duan et al., 2014 ^a	62.4	74.3	85.0	64.2	-	-	-	-	-	-
Duan et al., 2014 ^b	49.8	63.2	70.0	66.3	-	-	-	-	-	-
Duan et al., 2015	62.4	67.8	82.1	55.1	-	-	1.830	0.320	-	-
Kutchak et al., 2015	80.0	-	-	-	-	-	-	-	3.600	-
Duan et al., 2016	70.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bai & Duan., 2017 ^c	56.4	79.0	73.0	87.0	42.3	96.0	5.430	0.310	-	-
Bai & Duan., 2017 ^d	56.0	83.0	73.0	85.0	39.3	95.9	4.790	0.310	-	-
Gobert et al., 2017	60.0	61.0	70.4	63.6	93.4	22.6	-	-	-	-
Xiao & Duan., 2018	60.0	-	-	-	-	-	-	-	-	0.975

^aVoluntary cough; ^bInvoluntary cough; ^cSpirometer; ^dMechanical Ventilation.

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Bai 2017	+	+	?	+	+	+	?
Beuret 2009	?	+	-	?	?	+	-
Duan 2014	+	+	?	?	+	+	?
Duan 2015	?	+	-	+	?	+	-
Duan 2016	+	?	?	?	+	+	?
Gobert 2017	+	?	-	?	+	+	-
Kutchak 2015	?	+	-	+	?	?	-
Salam 2004	+	?	-	+	+	+	-
Smailes 2013	+	?	-	?	+	+	-
Smina 2003	+	+	?	?	+	+	?
Su 2010	+	+	-	+	+	-	-
Xiao 2018	+	?	?	+	+	+	?




 High	 Unclear	 Low
---	--	--

Figure 2 Assessment of risk of bias of studies: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2).

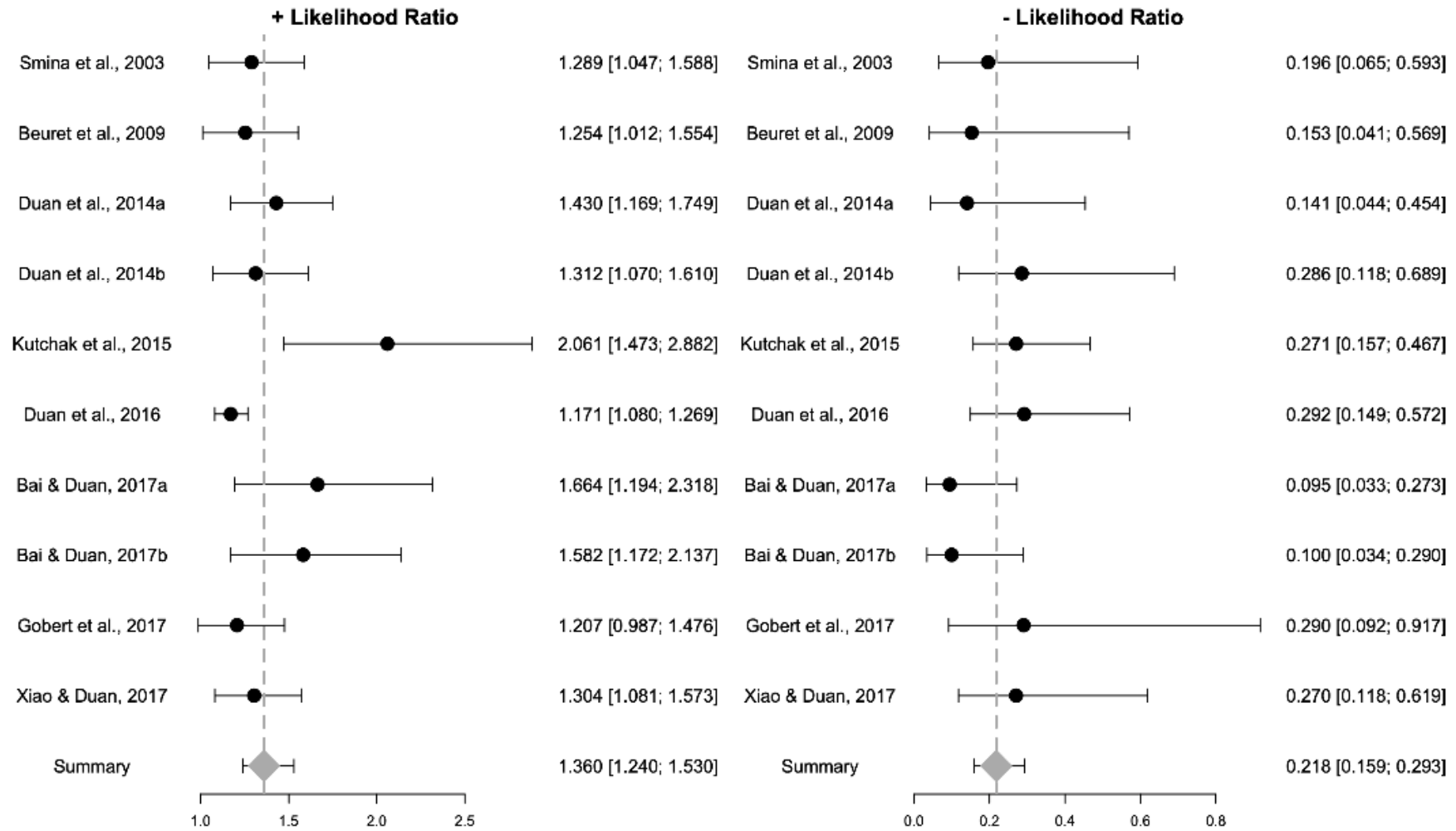


Figure 3 Pooled Summary of Positive and Negative Likelihood Ratio of the Included Studies.

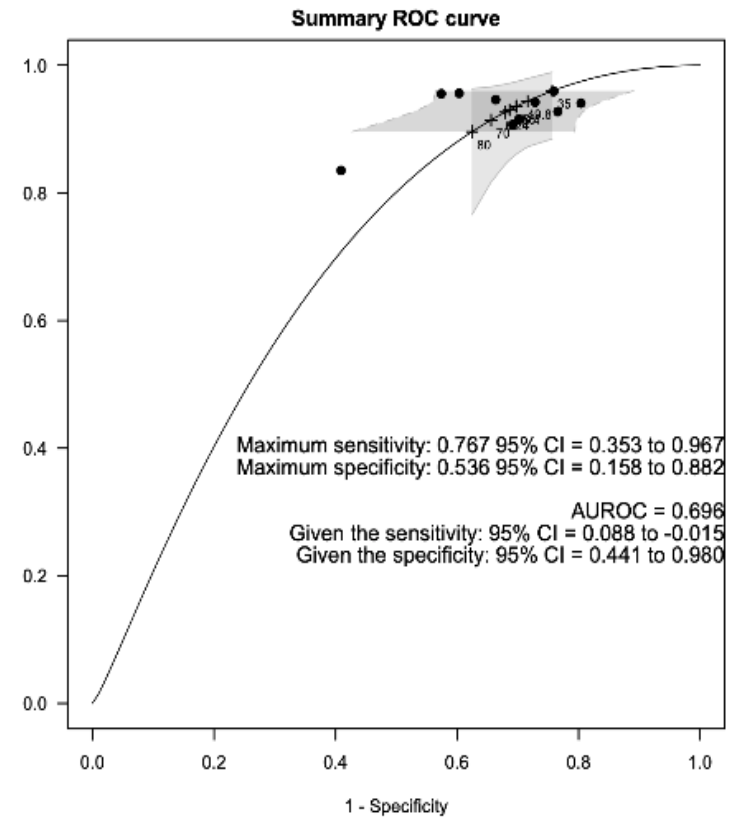
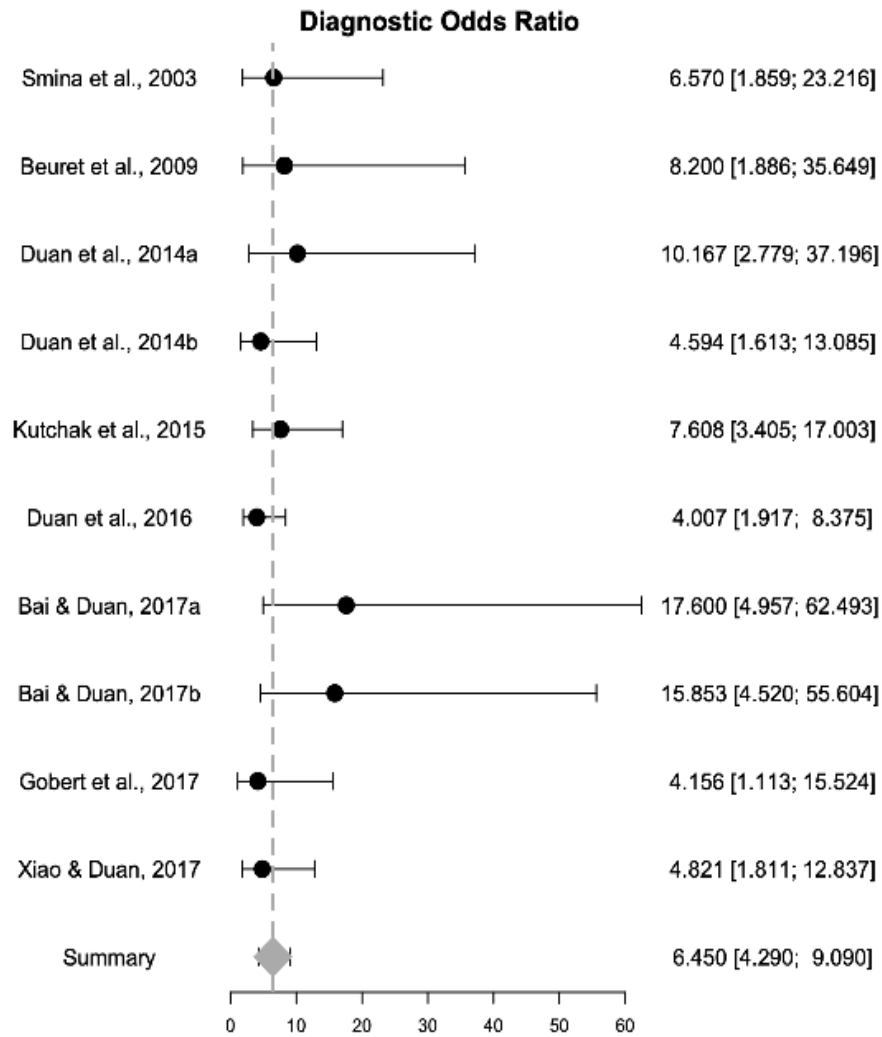


Figure 4 Diagnostic accuracy of cough peak flow for the extubation outcome: pooled odds ratio and summary ROC curve (SROC).

3.2 Participação em Eventos Científicos

3.2.1 Metadados da participação em evento científico.

Natureza do trabalho	Resumo
Título	Fatores determinantes do prognóstico funcional do paciente crítico sob intervenção fisioterapêutica
Ano	2017
País	Brasil
Classificação do evento	Nacional
Nome do evento:	QUALIHOSP 2017 Inovação para Qualidade e Sustentabilidade na Saúde
Cidade do evento:	São Paulo
Título dos anais do evento	
Volume, Fascículo, Série	
Página inicial-final	
Nome da editora:	
Cidade da editora:	

FATORES DETERMINANTES DO PROGNÓSTICO FUNCIONAL DO PACIENTE CRÍTICO SOB INTERVENÇÃO FISIOTERAPÊUTICA

AUTORES: Natália de Araujo Ferreira*, Agnaldo José Lopes**, Arthur de Sá Ferreira**, Jerffeson de Oliveira Dias*, Fernando Silva Guimarães**

* Hospital Barra D'Or

** Centro Universitário Augusto Motta - UNISUAM

INTRODUÇÃO

A imobilização é uma causa de descondicionamento muscular periférico. Prever o progresso funcional de pacientes internados por meio de seu perfil clínico poderá fornecer expectativas realistas quanto aos resultados, além de contribuir para a reabilitação individualizada. Este estudo objetivou investigar os fatores associados ao progresso funcional de pacientes após internação em uma unidade de terapia intensiva (UTI).

MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo com dados de 198 pacientes hospitalizados sem ventilação mecânica. O modelo linear generalizado foi usado para identificar os principais efeitos das variáveis clínicas e demográficas sobre os resultados de funcionalidade (Índice de Independência nas Atividades de Vida Diária, KATZ) e força muscular (Escala *Medical Research Council*, MRC). As covariáveis identificadas como preditores independentes no modelo foram analisadas utilizando a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). A análise diferenciou os períodos na UTI, na enfermaria (ENF) e no tempo total de internação (TOT).

Tabela 1: Análise da curva ROC (receiver operator characteristic curve) dos fatores preditores dos resultados funcionais

Resultados Funcionais		ΔKATZ				ΔMRC					
		AUC	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade	P-valor	AUC	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade	P-valor
UTI	Idade, anos	0,664	78,5	42%	42%	0,001	1	1	1	1	1
	SAPS3, %	1	1	1	1	1	0,661	50,5	68%	52%	0,014
	KATZ na admissão UTI, score	0,535	45	47%	58%	0,753	1	1	1	1	1
	MRC na admissão UTI, score	0,592	45,5	57%	58%	0,053	0,553	37	44%	35%	0,001
Enfermaria	Idade, anos	0,712	81,5	32%	47%	<0,001	1	1	1	1	1
	KATZ na admissão UTI, score	0,590	45	35%	52%	0,035	1	1	1	1	1
	MRC na admissão UTI, score	1	1	1	1	1	0,681	44,5	33%	42%	<0,001
	KATZ na admissão ENF, score	0,746	25	63%	12%	<0,001	1	1	1	1	1
Total	MRC na admissão ENF, score	0,721	47	69%	67%	<0,001	0,553	43,3	54%	48%	0,200
	Idade, anos	0,592	81,5	38%	52%	0,058	1	1	1	1	1
	Tempo total de estadia, dias	0,617	11,5	52%	72%	0,016	0,649	10,5	54%	73%	0,001
	KATZ na admissão UTI, score	0,621	35	53%	38%	0,012	1	1	1	1	1
Enfermaria	KATZ na admissão ENF, score	0,535	45	38%	58%	0,0750	1	1	1	1	1
	MRC na admissão ENF, score	1	1	1	1	1	0,686	37	52%	35%	<0,001

Varáveis sem sig.ificância estatística no modelo generalizado linear não foram avaliadas através da curva ROC. KATZ: Índice de Independência nas Atividades de Vida Diária; MRC: *Medical Research Council*; SAPS3: Simplified acute physiology score; AUC: área under the curve.

RESULTADOS

Considerando o desfecho funcional (Δ KATZ), as variáveis que contribuíram para o modelo ($P < 0,05$) foram KATZ e MRC na admissão, idade, ausência de sepse e TOT. Em relação à força muscular (Δ MRC), os preditores foram MRC na admissão, Escore Agudo Simplificado III (SAPS 3), Acidente Vascular Cerebral (AVC) anterior, TOT e sexo (feminino). A variável idade [AUC = 0,664] discriminou o Δ KATZ_{UTI}. As variáveis idade (AUC = 0,712), KATZ na UTI (AUC = 0,590) e na enfermaria (AUC = 0,746), e MRC na enfermaria (AUC = 0,721) foram discriminativas para Δ KATZ_{ENF}. Para Δ KATZ_{TOT} as variáveis KATZ na admissão da UTI (AUC = 0,621) e TOT (AUC = 0,617) foram discriminativas. Para Δ MRC_{UTI} as variáveis SAPSIII (AUC = 0,661) e MRC na admissão na UTI (AUC = 0,653) foram discriminativas. Δ MRC na UTI (AUC = 0,681) e admissão na enfermaria (AUC = 0,553) foram discriminantes para Δ MRC_{ENF}. TOT (AUC = 0,649) e MRC na admissão da enfermaria (AUC = 0,696) foram discriminativas para o Δ MRC_{TOT} (Tabela 1).

CONCLUSÃO

Melhor condição funcional, baixa gravidade da doença, ausência de sepse e AVC, maior tempo total de estadia e idade inferior a 78,5 anos são preditores favoráveis de progresso funcional dos pacientes durante a internação.

Palavras-chaves: Força muscular; Terapia Intensiva; Reabilitação.

REFERÊNCIAS

- Bemis-Dougherty AR, Smith JM. What follows survival of critical illness? Physical therapists' management of patients with postintensive care syndrome. *Phys Ther* 2013; **93**: 179-185 [PMID: 22836007 DOI: 10.2522/ptj.20110429]
- KATZ S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970; **10**: 20-30 [PMID: 5420677 DOI: 10.1093/geront/10.1.Part_1.20]
- Kloyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PJ. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991; **14**: 1103-1109 [PMID: 1745285 DOI: 10.1002/mus.880141111]
- Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement. *Crit Care* 2011; **15**: R43 [PMID: 21276225 DOI: 10.1186/cc10005]
- Hanekom S, Gosselink R, Dean E, van Aswegen H, Rood R, Ambrosino N, Louw G. The development of a clinical management algorithm for early physical activity and mobilization of critically ill patients: synthesis of evidence and expert opinion and its translation into practice. *Clin Rehabil* 2011; **25**: 771-787 [PMID: 21504951 DOI: 10.1177/0269215510397677]

Capítulo 4 Considerações Finais

4.1 Síntese

Em conclusão, a partir dos resultados desta revisão sistemática é possível inferir que o registro do PFT é promissor para melhorar a decisão clínica a respeito da extubação em pacientes sob ventilação mecânica. É notório que valores reduzidos de PFT estão associados à falha na extubação, e o ponto de corte de 60 L/min parece ser o de melhor acurácia.

4.2 Perspectivas para pesquisa

A avaliação do PFT apresentou-se como preditor baixo a moderado no processo de extubação, e devemos ser cautelosos a cerca da precisão das diferentes medições do PFT. Nós acreditamos que nosso estudo reforça a importância e benefícios de sua utilização, assim como explicita as divergências e limitações existentes. Esperamos que futuras pesquisas possam contribuir no sentido de definir a melhor forma de medição do PFT, assim como seus valores de referência para a prática clínica.

Referências

- Adler J, Malone D. Early Mobilization in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal* 2012; 23:5-13.
- Bai and Duan. Use of Cough Peak Flow Measured by a Ventilator to Predict Re-Intubation When a Spirometer Is Unavailable. *Respiratory Care*. 2017;62(5):566-71.
- Beuret P, Roux C, Auclair A, Nourdine K, Kaaki M, Carton MJ. Interest of an objective evaluation of cough during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009;35(6):1090-1093.
- Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl H, Silverman M, Stanchina A, Viellard-Barin T. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;29:1033-1056.
- Brauner O, Adi N, Shahar T, Yehezke E, Carmeli E. Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness. *The Clinical Respiratory Journal* 2015;1-6.
- Chang A. The physiology of cough. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:2–8.
- Chang AT, Boots JR, Brown MG, Paratz J, Hodges PW. Reduced Inspiratory Muscle Endurance Following Successful Weaning From Prolonged Mechanical Ventilation. *Chest* 2005;128:553- 559.
- Clarke M, Horton R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. *Lancet* 2001;357:1728.
- Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Annals of Internal Medicine* 1997;126:376-380.
- Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess* 2005;9(12):1-113.
- Doebler P. Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy [Internet]. [cited april 2019]. p. 35. Available from: r-forge.r-project.org/projects/mada.
- Duan J, Liu J, Meiling X, Yang X, Wu J, Zhou L. Voluntary is better than involuntary cough peak flow for predicting re-intubation after scheduled extubation in cooperative subjects. *Respir Care* 2014;59(11):1643-1651.

- Duan Jun, Lintong Zhou, Meiling Xiao, Jinhua Liu, Xiangmei Yang. Semiquantitative Cough Strength Score for Predicting Reintubation After Planned Extubation. *American Journal of Critical Care*. 2015;24(6):86-90.
- Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, Johnson MM, Browder RW, Bowton DL, Haponik EF. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335:1864–1869.
- El Solh AA, Bhat A, Gunen H, Berbary E. Extubation failure in the elderly. *Respir Med* 2004;98:661-668.
- Epstein SK. Weaning from ventilatory support. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:36–43.
- 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(2):489–93.
- Epstein SK. Decision to extubate. *Intensive Care Med* 2002;28:535–546
- Esteban A, Frutos F, Tobin M, Alia I, Salsona JF, Vallverdu I, Fernández R, de la Cal MA, Benito S, Tomás R. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995;332:345– 350.
- Esteban A, Alia I, Tobin M, Gil A, Gordo F, Vallverdu I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:512–518.
- Freitas FS, Parreira VF, Ibiapina CC. Aplicação clínica do pico de fluxo da tosse: uma revisão de literatura. *Rev Bras Fisiot* 2010;23:495-502.
- Frutos-Vivar F, Esteban A, Apeztegorria C, Gonzalez M, Arabi Y, Restrepo M, Gordo F, Santod C, Alhashemi JA, Pérez, Penuelas O, Ansueto A. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care* 2011;26:502–509.
- Halligan S. Systematic reviews and meta-analysis of diagnostic tests. *Clin Radiol* 2005;60:977-979.
- Hayashi LY, Gazzotti MR, Vidotto MC, Jardim JR. Incidence, indication and complications of postoperative reintubation after elective intracranial surgery. *Med J* 2013;131:158-165.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–560.
- Ishii M. Benefit of forced expiratory technique for weak cough in a patient with bulbar onset Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Phys Ther* 2004;16:137-141.

- Jiang C, Esquinas A, Mina B. Evaluation of cough peak expiratory flow as a predictor of successful mechanical ventilation discontinuation: a narrative review of the literature. *Journal of Intensive Care*. 2017;5:1-5.
- Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, Amoateng Y, Manthous C. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest* 2001;120:1262–1270.
- Kress J. Clinical trials of early mobilization of critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37(10):42-47.
- Kutchak FM, Bianchin MM, Rieder MM, Debesaitys A, Forgiarini LA, Bochi AV. Reflex cough as a predictor of successful extubation in neurological patients. *J Bras Pneumol* 2015;41(4):358-364.
- Liu Y, Wei LQ, Li GQ, Lu FY, Wang H, Zhang YH, Cao WL. A decision-tree model for predicting extubation outcome in elderly patients after a successful spontaneous breathing trial. *Anesth Analg* 2010;111:1211-1218.
- MacIntyre NR, Cook DJ, Ely Jr EW, Epstein SK, Fink JB, Hess D, Hubmayer RD, Scheinhorn DJ. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001;120:375-395.
- Macht M, Wimbish T, Clark BJ, Benson AB, Burnham EL, Williams A, Moss M. Diagnosis and treatment of post-extubation dysphagia: Results from a national survey. *J Crit Care* 2012;27:578-586.
- Martin AD, Smith BK, Gabrielli A. Mechanical ventilation, diaphragm weakness and weaning: A rehabilitation perspective. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;189:377-383.
- Menon N, Joffe AM, Deem S, Yanez ND, Grabinsky A, Dagal AH, Daniel S, Treggiari M. Occurrence and complications of tracheal reintubation in critically ill adults. *Respir Care* 2012;57:1555-1563.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos -Departamento de ciência e tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico.** Ministério de Saúde, Brasília (2014).
- Mulrow, CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:597-599.

- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Clinical Trials**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/>>. Acessado em: 4 junho 2019.
- Navalesi P, Frigerio P, Moretti MP, Sommariva M, Vesconi S, Baiardi P, Levati A. Rate of reintubation in mechanically ventilated neuro- surgical and neurologic patients: evaluation of systematic approach to weaning and extubation. *Crit Care Med* 2008;36(11):2986-2992.
- Rothaar RC, Epstein SK. Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:59–66.
- Richardson WS, Mark C, Jim N, Robert S. The well-built clinical question: a key to evidence based decisions. *ACP Journal Club* 1995;123:12-13.
- Rücker G, Steinhauser S, Schwarzer G. Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies with Several Cutpoints [Internet]. [cited march 2019]. Available from: <https://github.com/guido-s/diagmeta>.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; [cited march 2019]. Available from: <https://www.r-project.org/>.
- Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng Y, Manthous CA. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Int Care Med* 2004;30(7):1334-1339.
- Schettino G, Reis M, Galas F, Park M, Franca S, Okamoto V. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica - Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva. *J Bras Pneumol* 2007;33:92-105.
- Silva BAK, Souza JKD, Pereira DM, Aydos RD, Carvalho PTC, Reis FA. Correlação entre pressão inspiratória máxima, ventilação pulmonar e tempo de ventilação em pacientes ventilados no modo pressão de suporte [Correlation between maximal inspiratory pressure, pulmonary ventilation and time of mechanical ventilation in pressure support ventilated patients]. *Conscientia e Saúde* 2008;7:379-384.
- Smailes S, Vicar A, Martin R. Cough strength, secretions and extubation outcome in burn patients who have passed a spontaneous breathing trial. *Burns* 2013;39:236–242.
- Smina M, Salam A, Khamiees M, Gada P, Adjepong Y, Constantine AM. Cough peak flows and extubation outcomes. *Chest* 2003;124(1):262-268.
- Solsona JF, Diaz Y, Vazquez A, Pilar Gracia M, Zapatero A, Mar- rugat J. A pilot study of a new test to predict extubation failure. *Crit Care* 2009;13:56.

- Steinhauser S, Schumacher M, Rücker G. Modelling multiple thresholds in meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:1–15.
- Su WL, Chen YH, Chen CW, Yang SH, Su CL, Perng WC. Involuntary cough strength and extubation outcomes for patients in an ICU. *Chest* 2010;137(4):777-782.
- Suleman M, Abaza KT, Gornall C, Kinnear WJM, Wills JS, Mahajan RP. The effect of a mechanical glottis on peak expiratory flow rate and time to peak flow during a peak expiratory flow manoeuvre: a study in normal subjects and patients with motor neurone disease. *Anaesthesia* 2004;59(9):872-875.
- Tanios MA, Nevins ML, Hendra KP, Cardinal P, Allan JE, Naumova EN, Epstein SK. A randomized, controlled trial of the role of weaning predictors in clinical decision making. *Crit Care Med* 2006;34(10):2530-2535.
- THE COCHRANE COLLABORATION. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy**. Disponível em: <<http://srdta.cochrane.org/>>. Acesso em: 07 junho 2019.
- Thille AW, Richard JC, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 187:1294-1302.
- Toft P, Olsen H, Jorgensen H, Strom T, Nibro H, Oxlund J, Wian Karl, Ytrebo L, Kronken B, Chew M. Non-sedation versus sedation with a daily wake-uo trial in critically ill patients receiving mechanical ventilation (NONSEDA Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15:2-11.
- Torres A, Gatell JM, Aznar E, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, Ferrer M, Rodriguez R. Reintubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:137–141.
- UNIVERSITY OF YORK. **Internation Prospective Register of Ongoing Sytematic Reviews (PROSPERO)**. Disponível em <<https://www.crd.york.ac.uk/prospero>>. Acessado em: 2 de fevereiro 2019.
- Wang J, Leeflang M. Recommended software/packages for meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Lab Precis Med*. 2019;4:22–22.
- Wanner A, Soloth  M, O’Riordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1868-1902.

- Widdicombe JH, Widdicombe JG. Regulation of human airway liquid. *Respir Physiol* 1995; 99:3-12.
- Winck JC, LeBlanc C, Sotod JL, Planod F. The value of cough peak flow measurements in the assessment of extubation or decannulation readiness. *Rev Port Pneumol* 2015; 21(2):94-98.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM, QUADAS-2 Group. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-536.
- Zwinderman AH, Bossuyt PM. We should not pool diagnostic likelihood ratios in systematic reviews. *Statist Med.* 2008;27:687–697.

Apêndice 1 – Estratégias de busca por base eletrônica de dados bibliográficos

BASES DE DADOS CONSULTADAS		
BASES DE DADOS	ESTRATÉGIAS	TOTAL
Portal da BVS	tw:(("respiração artificial" OR "respiración artificial" OR "artificial ventilação mecânica" OR intubação OR intubación OR "cuidados críticos" OR "cuidado intensivo" OR "cuidados intensivos" OR "terapia intensiva") AND (tos OR tosse OR "pico do fluxo expiratório" OR "ápice del flujo espiratorio") AND (extubação OR "extubación traqueal" OR "desmame do respirador" OR "retirada do respirador" OR "retirada do ventilador" OR "desconexión del ventilador" OR desmame)) AND (instance:"regional") AND (db:("CUMED" OR "LILACS" OR "BINACIS" OR "IBECS"))	6
	tw:(("respiration, artificial" OR "artificial respiration" OR "artificial respirations" OR "respirations artificial" OR "ventilation mechanical" OR "mechanical ventilations" OR "ventilations mechanical" OR "mechanical ventilation" OR intubation OR intubations OR "spontaneous breathing trial" OR "critical care" OR "intensive care" OR "care, critical" OR "care intensive") AND (cough OR coughs OR "peak expiratory flow rate" OR pefr OR "flow rate, peak expiratory" OR "expiratory peak flow rate") AND ("airway extubation" OR weaning OR weanings OR extubation OR extubations OR "ventilator weaning")) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))	1

PUBMED	<p>(("Respiration, Artificial"[All Fields] OR "Artificial Respiration"[All Fields] OR "Artificial Respirations"[All Fields] OR ("respiration"[MeSH Terms] OR "respiration"[All Fields] OR "respirations"[All Fields]) AND Artificial[All Fields]) OR "Ventilation Mechanical"[All Fields] OR "Mechanical Ventilations"[All Fields] OR "Ventilations Mechanical"[All Fields] OR "Mechanical Ventilation"[All Fields] OR ("intubation"[MeSH Terms] OR "intubation"[All Fields]) AND ("intubation"[MeSH Terms] OR "intubation"[All Fields] OR "intubations"[All Fields])) OR "spontaneous breathing trial"[All Fields] OR "critical care"[All Fields] OR "intensive care"[All Fields] OR "Care, Critical"[All Fields] OR "Care Intensive"[All Fields] OR "Care Surgical Intensive"[All Fields]) AND ("Airway Extubation"[All Fields] OR ("weaning"[MeSH Terms] OR "weaning"[All Fields]) OR ("weaning"[MeSH Terms] OR "weaning"[All Fields] OR "weanings"[All Fields]) OR ("airway extubation"[MeSH Terms] OR ("airway"[All Fields] AND "extubation"[All Fields]) OR "airway extubation"[All Fields] OR "extubation"[All Fields]) OR ("airway extubation"[MeSH Terms] OR ("airway"[All Fields] AND "extubation"[All Fields]) OR "airway extubation"[All Fields] OR "extubations"[All Fields]) OR "Ventilator Weaning"[All Fields])) AND ("cough"[MeSH Terms] OR "cough"[All Fields]) OR ("cough"[MeSH Terms] OR "cough"[All Fields] OR "coughs"[All Fields]) OR "Peak Expiratory Flow Rate"[All Fields] OR ("peak expiratory flow rate"[MeSH Terms] OR ("peak"[All Fields] AND "expiratory"[All Fields] AND "flow"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "peak expiratory flow rate"[All Fields] OR "pefr"[All Fields]) OR ("peak expiratory flow rate"[MeSH Terms] OR ("peak"[All Fields] AND "expiratory"[All Fields] AND "flow"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "peak expiratory flow rate"[All Fields] OR ("flow"[All</p>	341
---------------	--	------------

	Fields] AND "rate"[All Fields] AND "peak"[All Fields] AND "expiratory"[All Fields])) OR "Expiratory Peak Flow Rate"[All Fields])	
SCOPUS	((<i>TITLE-ABS-KEY</i> ("Respiration, Artificial" OR "Artificial Respiration" OR "Artificial Respirations" OR "Respirations Artificial" OR "Ventilation Mechanical" OR "Mechanical Ventilations" OR "Ventilations Mechanical" OR "Mechanical Ventilation" OR intubation OR intubations) OR <i>TITLE-ABS-KEY</i> ("spontaneous breathing trial" OR "critical care" OR "intensive care" OR "Care, Critical" OR "Care Intensive"))) AND (<i>TITLE-ABS-KEY</i> (weaning OR weanings OR extubation OR extubations)) AND (<i>TITLE-ABS-KEY</i> (cough OR coughs OR "Peak Expiratory Flow Rate" OR pefr OR "Flow Rate, Peak Expiratory" OR "Expiratory Peak Flow Rate")))	448
WEB OF SCIENCE	TÓPICO: ("Respiration, Artificial" OR "Artificial Respiration" OR "Artificial Respirations" OR "Respirations Artificial" OR "Ventilation Mechanical" OR "Mechanical Ventilations" OR "Ventilations Mechanical" OR "Mechanical Ventilation" OR Intubation OR Intubations OR "spontaneous breathing trial" OR "critical care" OR "intensive care" OR "Care, Critical" OR "Care Intensive") AND TÓPICO: (weaning OR weanings OR extubation OR extubations) AND TÓPICO: (Cough OR Coughs OR "Peak Expiratory Flow Rate" OR PEFR OR "Flow Rate, Peak Expiratory" OR "Expiratory Peak Flow Rate")	312
CINAHL	("Respiration, Artificial" OR "Artificial Respiration" OR "Artificial Respirations" OR "Respirations Artificial" OR "Ventilation Mechanical" OR "Mechanical Ventilations" OR "Ventilations	126

	Title Abstract Keyword AND “Airway Extubation” OR weaning OR weanings OR extubation OR extubations OR “Ventilator Weaning” in Title Abstract Keyword AND Cough OR Coughs OR “Peak Expiratory Flow Rate” OR PEFR OR “Flow Rate, Peak Expiratory” OR “Expiratory Peak Flow Rate” in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	
EMBASE	(('artificial ventilation':ti,ab,kw OR intubation:ti,ab,kw OR 'intensive care':ti,ab,kw) AND coughing:ti,ab,kw OR 'peak expiratory flow':ti,ab,kw) AND weaning:ti,ab,kw OR 'ventilator weaning':ti,ab,kw OR 'extubation failure':ti,ab,kw	1955

Anexo 1 – E-mail de confirmação de submissão do manuscrito

Forwarded message -----

From: Journal of Intensive Care <em@editorialmanager.com>

To: Fernando Guimaraes <fguimaraes_pg@yahoo.com.br>

Sent: Monday, 22 June 2020, 23:43:46 GMT-3

Subject: Confirmation of your submission to Journal of Intensive Care - JINC-D-20-00463

JINC-D-20-00463

Cough Peak Flow to Predict Extubation Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis

Natalia de Araujo Ferreira, Ph.D.; Arthur de Sá Ferreira, Ph.D.; Fernando Silva Guimaraes, Ph.D.

Journal of Intensive Care

Dear Dr. Guimaraes,

Thank you for submitting your manuscript 'Cough Peak Flow to Predict Extubation Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis' to Journal of Intensive Care.

The submission id is: JINC-D-20-00463

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<https://www.editorialmanager.com/jinc/>

Your username is: fguimaufri@yahoo.com.br

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://www.editorialmanager.com/jinc/>.

Best wishes,

Editorial Office

Journal of Intensive Care

<https://jintensivecare.biomedcentral.com/>