

GRAZIELA ULTRAMARI DE LIMA DOMINGUES

**AVALIAÇÃO DOS ÍNDICES PREDITIVOS DE
DESMAME VENTILATÓRIO NAS PESSOAS VIVENDO
COM HIV/AIDS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Infectologia em Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Nilton José Fernandes Cavalcante

São Paulo

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Domingues, Graziela Ultramari de Lima.

Avaliação dos índices preditivos de desmame ventilatório nos portadores de HIV/AIDS. / Graziela Ultramari de Lima Domingues. – 2017.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2017.

Área de concentração: Infectologia em Saúde Pública.

Orientação: Prof. Dr. Nilton José Fernandes Cavalcante.

1. Desmame do respirador. 2. Respiração artificial. 3. Pressões respiratórias máximas 4. Síndrome de imunodeficiência adquirida.

SES/CCD/CD-356/2017

DEDICATÓRIA

*A minha família (Hélber, Felipe e Eduardo)
por todo apoio, por toda compreensão durante
os períodos de ausência, pela imensa
capacidade de acreditarem em mim e por
estarem sempre ao meu lado.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me amparar nos momentos difíceis e me dar forças para superar as dificuldades.

Aos meus pais, pelo exemplo de humildade e determinação-

A minha família, a qual amo muito, pelo carinho, paciência e compreensão.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Nilton José Fernandes Cavalcante, por acreditar na realização deste trabalho e me mostrar o caminho da Ciência.

A todos os professores da pós-graduação pelo incentivo a novos conhecimentos.

A amiga Rosa Maria Marcusso, pela disponibilidade e auxílio na elaboração estatística.

As amigas Gislene e Mariana, que sempre estiveram ao meu lado dando incentivo e apoio.

A toda equipe de fisioterapia do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, que participou diretamente deste trabalho.

A Késia, por toda colaboração por meio dos relatórios da Epimed®.

A todos os colegas da UTI do Instituto de Infectologia Emilio Ribas.

RESUMO

A ventilação mecânica (VM) é uma medida de suporte de vida para pacientes e, logo que instituída, deve ser planejada sua retirada. Para isso, são utilizados índices fisiológicos preditivos de sucesso na extubação. Nosso objetivo foi avaliar a acurácia dos índices preditivos de desmame ventilatório (DV): Pimáx (pressão inspiratória máxima), IRRS (índice de respiração rápida e superficial) e a oxigenação por meio da relação PaO₂/FiO₂, em pacientes portadores de doenças infecciosas e PVHA (pessoas vivendo com HIV/Aids) sob intubação orotraqueal (IOT) internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER). Foi realizado um estudo prospectivo, com 75 pacientes, maiores de 18 anos, de ambos os gêneros, submetidos à VM por período superior a 24 horas. A casuística foi dividida em dois grupos: 50 pacientes portadores de HIV (GA-Grupo A) e 25 pacientes não HIV (GB-Grupo B). Ambos os grupos preencheram os critérios para desmame ventilatório conforme protocolo Institucional, e foram submetidos ao Teste de Respiração Espontânea (TRE) e calculados os seguintes índices, a saber, relação PaO₂ /FiO₂, Pimáx e IRRS. Aqueles pacientes que apresentaram os índices preditivos de desmame conforme recomendado pela literatura e que não demonstraram nenhum sinal de desconforto respiratório no TRE foram extubados e observados por 48 horas, a fim de prever sucesso ou falha no DV. No GA 42% (21) dos pacientes apresentaram falha na extubação *versus* 08% (02) do GB (p=0,003); os pacientes do GA apresentaram maior gravidade na admissão na UTI com média de SAPS III (Simplified Acute Physiology Score) de 63,28 *versus* 51,36 no GB (p≤0,001); o GA permaneceu internado na UTI por maior tempo com média de 20,6 dias *versus* 13,8 do GB (p=0,004); 68% dos pacientes do GA eram desnutridos *versus* 16% do GB. A principal causa de reintubação do GA foi Insuficiência Respiratória Aguda com 24% (12) dos casos e no GB 100% (02) por rebaixamento do nível de consciência. Em relação aos índices preditivos, a relação PaO₂/FiO₂ apresentou significância

estatística ($p=0,045$) sendo melhor no GA do que no GB. Encontramos correlações significativas entre valores de Pimáx e status imunológico: CV (carga viral) X Pimáx ($p=0,003$), CD4 x Pimáx ($p=0,044$). Quanto à mortalidade, 20% (10) do GA foram a óbito, o GB não apresentou nenhum óbito. Concluimos que os índices preditivos de desmame ventilatório não foram suficientes na presente casuística para discriminar a chance de sucesso ou falha de extubação.

Descritores: Desmame do respirador. Respiração artificial. Pressões respiratórias máximas. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

ABSTRACT

Mechanical ventilation (MV) is a form of life support which, once it is instituted, should be removed as soon as possible. In order to do that, physiological indexes have been used to predict a successful extubation. Our objective was to evaluate the predictive rates of weaning from ventilation such as MIP (maximum inspiratory pressure), RSBI (rapid shallow breathing index) and oxygenation through the PaO₂/FiO₂ ratio in PLHA under orotracheal intubation (OTI). A prospective study was carried out at the ICU of the Emilio Ribas Institute of Infectious Diseases with 75 patients of both genders, older than 18 years old, submitted to MV for a period longer than 24 hours. The sample was divided into two groups: 50 HIV- positive patients (HIV group-HIVG) and 25 non-HIV patients (control group-CG). Both groups met the criteria for weaning from ventilation in the institutional protocol and were submitted to spontaneous breathing trials (SBT), and the following indexes were calculated, namely, the PaO₂/FiO₂ ratio, MIP and RSBI. Patients who presented predictive weaning rates recommended in the literature and who did not show signs of respiratory distress in the SBT were extubated and observed for 48 hours, in order to predict success and failure in the weaning from ventilation. In the HIVG, 42% (21 of the patients) presented extubation failure versus. only 8% (2 of the patients) of the CG ($p = 0.003$); HIVG patients presented higher severity at the ICU admission with a mean SAPS III of 63.28 versus. 51.36 in the CG. ($p \leq 0.001$); the HIVG remained hospitalized in the ICU for longer with a mean of 20.6 days versus. 13.8 of the CG ($p = 0.004$); 68% of the HIVG patients were malnourished versus 16% of the CG. The main reason of the HIVG reintubation was acute respiratory failure with 24% (12 of the cases) and in the CG, 100% (2 of the cases), was the decrease in the level of consciousness. Regarding the predictive indexes, only the PaO₂/FiO₂ ratio presented statistical significance ($p = 0.045$), being higher in the HIVG (mean = 344.78) than in the CG (mean = 305.08). Significant correlations were found between the VL (viral load) X

MIP ($p=0.003$), and CD4 X MIP ($p=0.044$), and the period of MV X RSBI ($p=0.0049$). In relation to mortality, 20% (10) of the total HIVG sample died, whereas the CG did not present any deaths. We conclude that the predictive rates of weaning from ventilation were not sufficient to differentiate the outcomes of success and failure in the present population.

Keywords: Ventilator weaning. Artificial respiration. Maximal respiratory pressures. Acquired Immunodeficiency Syndrome.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CD4	Linfócitos T CD4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CV	Carga Viral
CROP	Complacência, Frequência Respiratória, Oxigenação e Pimáx
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
GA	Grupo A (HIV)
GB	Grupo B (Comparativo)
GF	Grupo Falha
GS	Grupo Sucesso
HAART	Highly Active Antirretroviral Therapy
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IOT	Intubação Orotraqueal
IRpA	Insuficiência respiratória Aguda
IRRS	Índice de Respiração Rápida e Superficial
PEEP	Pressão Expiratória Positiva Final
Pimáx	Pressão Inspiratória Máxima
PSV	Pressão de Suporte
PVHA	Pessoas Vivendo com HIV/Aids
P 0,1	Pressão de Oclusão da Via Aérea
SAPS III	Simplified Acute Physiology Score
TARV	Terapia Antirretroviral
TRE	Teste de Respiração Espontânea
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
V/Q	Ventilação Perfusão
VC	Volume Corrente
VM	Ventilação Mecânica
Vm	Volume Minuto

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos grupo GA e GB.....	25
Tabela 2 - Características clínicas e demográficas do grupo que necessitou de VM por IRpA.....	28
Tabela 3 - Análises das variáveis do GA – falha e sucesso de extubação	30
Tabela 4 - Análises das variáveis do GB – Falha X Sucesso de extubação	32
Tabela 5 - Análises das variáveis do GA e GB –Sucesso de extubação	33
Tabela 6 - Correlação de Spearman.....	34
Tabela 7 - Dados laboratoriais.....	35
Figura 1 - Fluxograma de delineamento do estudo.....	19
Figura 2 - Fluxograma de resultado.....	23
Gráfico 1 - Diagnóstico nutricional dos pacientes do GA.....	26
Gráfico 2 - Comparação dos índices preditivos Pimáx, IRRS e Rel PaO ₂ /FiO ₂ nos GA e GB	26
Gráfico 3 - Pimáx - Falha X Sucesso na extubação no GA	31

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	O HIV.....	1
1.2	Epidemiologia.....	2
1.3	O impacto dos antirretrovirais	3
1.4	O HIV e complicações pulmonares.....	5
2	VENTILAÇÃO MECÂNICA.....	8
2.1	Ventilação mecânica nas PVHA.....	8
2.2	Desmame: retirada da ventilação mecânica	9
2.3	Métodos de desmame ventilatório.....	9
2.4	Índices preditivos.....	10
3	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	13
4	OBJETIVOS.....	14
4.1	Objetivo primário.....	14
4.2	Objetivo secundário	14
5	MATERIAS E MÉTODOS	15
5.1	Delineamento do estudo.....	15
5.2	População do estudo	15
5.2.1	Critérios de inclusão.....	15
5.2.2	Critérios de exclusão	15
5.3	Protocolo de estudo.....	16
5.3.1	Procedimentos.....	17
5.4	Variáveis estudadas	19
5.5	Análise estatística	20
5.6	Aspectos éticos.....	21
6	RESULTADOS.....	22
6.1	Características da população do estudo.....	22

6.2	Coeficientes de correlação	34
7	DISCUSSÃO	36
8	CONCLUSÃO	44
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
	ANEXOS	51

1 INTRODUÇÃO

1.1 O HIV

Em 1988, foram documentados os primeiros casos de uma nova e importante enfermidade. Foram notificados ao *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), vários casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e de Sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos previamente saudáveis. Tal desordem atualmente é conhecida como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Muito foi estudado sobre a história natural da infecção pelo HIV, especialmente porque qualquer órgão do corpo pode estar envolvido nas inúmeras complicações que caracterizam a imunossupressão causada pela doença, conforme relatado por Murray et al (2013), Turtle et al.(2011) .

A imunossupressão inclui qualquer condição congênita ou adquirida, temporária ou crônica, na qual os mecanismos de defesa do organismo estão comprometidos, com conseguinte aumento de infecções. Os riscos de infecção oportunista são determinados pela interação entre o patógeno, seus mecanismos de virulência, sua patogênese e os mecanismos de defesa do hospedeiro. Cada um desses determinantes, por sua vez, é influenciado por múltiplos fatores. (Jansen et al., 2009)

O HIV é um retrovírus que causa disfunção imunológica crônica e progressiva, devido ao declínio de linfócitos CD4, sendo que quanto mais baixo for o número destes, maior o risco do indivíduo desenvolver AIDS, resultando em diversas manifestações de doenças oportunistas.

Como descrito por Beck et al.(2001), a infecção pelo HIV causa decremento do número de Linfócitos T CD4 pulmonares, defeitos na resposta imune humoral (células B) e de células fagocíticas (ex.

macrófagos), a produção de imunoglobulinas pode estar incrementada, mas a habilidade de gerar respostas antígeno-específicas está deprimida.

1.2 Epidemiologia

Segundo dados da UNAIDS (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS) por meio da publicação Global Update Aids (2016), cerca de 71 milhões de indivíduos foram contaminados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) desde o início da epidemia, com cerca de 34 milhões de óbitos relacionados à Aids. Dados atuais revelam 37 milhões de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) e que, apesar da variabilidade epidemiológica regional, 0,8% da população mundial entre 15 e 49 anos também portam o vírus. A distribuição geográfica desta população é bastante heterogênea, porém cerca de 70% dos infectados vivem em países africanos.

De acordo com o Boletim Epidemiológico do Departamento de DST (Doenças Sexualmente Transmissíveis), Aids e Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, publicado em 2015, de 2007 até junho de 2015 foram notificados 93.260 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo um total de 61.904 casos em homens e 31.331 casos em mulheres.

No que se refere às faixas etárias, observa-se que a maioria dos casos de infecção pelo HIV encontra-se nas faixas etárias de 15 a 39 anos.

Com relação à raça/cor autodeclarada, observa-se que entre os casos registrados neste período, 51,7% são brancos e 47,4% são pretos e pardos.

Quanto à escolaridade, observa-se um alto percentual de casos ignorados (24,9%), o que dificulta uma melhor avaliação dos casos de infecção pelo HIV relativos a esse item.

Segundo a categoria de exposição, entre os homens, no período observado, verifica-se que 45,6% dos casos tiveram exposição homossexual, 39,4% heterossexual e 10,1% bissexual; entre as mulheres, nessa mesma faixa etária, observa-se que 96,4% dos casos se inserem na categoria de exposição heterossexual.

Analisando o coeficiente de mortalidade, observa-se uma queda nos últimos dez anos para o Brasil; passou-se de 6,0 óbitos a cada 100 mil habitantes em 2005 para 5,7 em 2014, o que representa uma queda de 5,0%. No entanto, essa redução não é observada em todas as regiões do país; apenas as regiões Sudeste e Sul apresentam tendências de queda.

1.3 O impacto dos antirretrovirais

Nos primeiros anos da epidemia de HIV, antes da terapia antirretroviral de alta eficácia (denominada HAART, do inglês *highly active antirretroviral therapy*), a maioria das internações na UTI era relacionada a infecções oportunistas respiratórias, particularmente a pneumonia pelo *Pneumocystis jiroveci* ou pneumocistose (Tan e Walmsley, 2013).

A HAART tornou-se amplamente utilizada entre 1996 e 1997 nos países desenvolvidos, como resultado, a incidência de infecções oportunistas diminuiu e a expectativa de vida de pessoas infectadas pelo HIV aumentou. No entanto, isso não ocorreu uniformemente em todo o mundo porque a terapia antirretroviral (TARV) ainda não está disponível para milhões de pessoas infectadas pelo HIV, principalmente em países de baixa renda. Além disso, uma porcentagem significativa de doentes nos países desenvolvidos não recebe tratamento pelo desconhecimento do diagnóstico ou por não estar em cuidados ativos. (Benito et al., 2012).

Nirappil et al. (2015) relatam em seu estudo que, desde o advento da TARV e o uso de medicamentos profiláticos, as PVHA são menos propensas a serem hospitalizadas por infecções oportunistas e, com maior frequência, apresentam como causa para hospitalização patologias não

relacionadas ao HIV como, por exemplo, complicações relacionadas a neoplasias, doença pulmonar crônica, cardiomiopatias dilatadas, síndromes coronarianas agudas, cirrose, coinfeção com hepatite B e C e abuso de polissubstância.

Nos últimos dois anos, o número de PVHA em terapia antirretroviral aumentou cerca de um terço, atingindo 17,0 milhões pessoas - 2 milhões a mais do que 2015. Desde 2003, as mortes anuais relacionadas com a AIDS diminuíram 43%. No mundo, os países mais afetados estão na África Oriental e na Austral, onde o número de pessoas em tratamento mais que dobrou desde 2010, chegando a quase 10,3 milhões de pessoas. Nesses países, as mortes diminuíram 36% desde 2010, conforme descrito na publicação da Organização Mundial de Saúde, *Global Update Aids* (2016).

Embora potente e disponível, estima-se que nos Estados Unidos apenas 1 em 5 pacientes realizam tratamento eficaz e possui carga viral indetectável, assim sendo, mesmo na era TARV, 22% a 52% destes pacientes necessitam de cuidados intensivos. Embora tenha ocorrido uma diminuição das internações em UTI, estas variam entre 4% a 12%, principalmente por IRpA. Em contrapartida, houve um aumento de admissões por sepse nestes pacientes (Nirappil et al., 2015 e Ganesan e Masur, 2013).

Ganesan e Masur (2013) observaram que as PVHA admitidas na UTI podem ser divididas em 3 grupos distintos: os que apresentam infecção oportunista decorrente da má aderência ao tratamento, falta de acesso ao TARV ou por desconhecerem seu diagnóstico; os que necessitam de cuidados intensivos por causas não relacionadas ao HIV, como de cirurgias eletivas, traumas, hemorragias; e outros, por doenças não infecciosas do HIV, mas relacionadas com a condição inflamatória crônica observadas nestes pacientes como distúrbios vasculares arterioscleróticos, doença vascular cerebral e renal, distúrbios cognitivos e tumores, que não eram tradicionalmente ligados ao HIV.

Estamos no final da segunda década de TARV e ainda hoje há uma escassez na literatura sobre PVHA em estado crítico. Estudos recentes citam que os resultados clínicos desta população, quando durante estadia na UTI, são comparáveis aos pacientes não HIV. A maioria das taxas de sobrevivência hospitalar de pacientes HIV críticos na vigência de TARV varia entre 61% a 81%. Estudos demonstram que o uso de TARV produziu significativo declínio na morbidade e na mortalidade da Aids, aumentou a expectativa de vida dos pacientes e reduziu a incidência de infecções oportunistas.

De acordo com o boletim epidemiológico HIV/Aids (2015), considerando-se PVHA em uso de TARV, a proporção de supressão viral atinge aproximadamente 88% dos casos.

1.4 O HIV e complicações pulmonares

A infecção de macrófagos e linfócitos pulmonares pelo vírus do HIV desempenha um papel crucial na patogênese da doença. As variantes do HIV no pulmão podem ser diferentes do sangue ou de outros tecidos, e isso pode ocorrer devido ao recrutamento de variantes específicas para o pulmão ou para a evolução viral localizada. A entrada do HIV nas células é mediada pelo CD4 juntamente com um correceptor de quimiocina, a infecção dos macrófagos alveolares ocorre preferencialmente pelo receptor CCR5, o que pode contribuir para compartimentalização do HIV no pulmão (Beck et al., 2001).

O HIV está presente tanto nos macrófagos como nos linfócitos alveolares, bem como em outras células pulmonares, resultando em uma alveolite inicialmente protetora e posteriormente supressora. A ativação de macrófagos alveolares pelo HIV ocorre por meio da liberação de citocinas inflamatórias, que podem prejudicar as trocas gasosas e também levar à replicação viral (Murray et al., 2013).

Chinnapaiyan et al. (2017) demonstraram, pela primeira vez em seu trabalho, que o HIV infecta células epiteliais brônquicas primárias e suprime a ciliogênese. Anormalidades em qualquer compartimento do sistema mucociliar podem comprometer a depuração do sistema respiratório, levando à impactação de muco e, conseqüentemente, infecção bacteriana. Esses achados sugerem que a infecção pelo HIV suprime a depuração mucociliar traqueobrônquica e isso pode predispor à infecções pulmonares recorrentes, pneumonia e bronquite crônica.

Desde as primeiras descrições do HIV/Aids, o trato respiratório tem sido o local mais frequentemente afetado pela doença. De acordo com os resultados dos achados de autópsia, a incidência de acometimento pulmonar varia de 100% no período inicial da epidemia a 70% depois da TARV, principalmente por etiologia infecciosa; as infecções das vias respiratórias inferiores são 25 vezes mais frequentes nos pacientes com HIV que na comunidade geral (Benito et al., 2012).

A infecção pelo HIV causa doença, diretamente por destruição de células infectadas e, indiretamente, pela imunossupressão resultante, as PVHA estão sujeitas a um largo espectro de doenças pulmonares, que são uma das causas mais comuns de manifestações agudas e óbitos (Costa, 2010).

Os pulmões são os órgãos alvo da doença pelo HIV, talvez por sua estreita relação com o meio ambiente, constituindo-se na fonte de maior morbidade; apesar da presença altamente especializada de efetores imunológicos nos pulmões, os mecanismos de defesa falham no controle da propagação de doenças oportunistas (Gomes et al., 2008 e Murray et al., 2013). Exames histopatológicos pulmonares de pacientes com Aids têm mostrado como resultado pneumonia intersticial aguda e inflamação (Anjos et al., 2012).

Este tipo de mecanismo infeccioso pode levar à insuficiência respiratória aguda (IRpA), geralmente do tipo hipoxêmica, decorrente de

distúrbios de ventilação/perfusão (V/Q) e do shunt intrapulmonar, que são causados por lesões secundárias às infecções pulmonares. Essas alterações levam a mudanças nas propriedades mecânicas do sistema respiratório (Portillo et al., 2004).

Doffman e Miller (2013) observaram que as infecções oportunistas pulmonares são as causas mais frequentes em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Antes da era TARV, as doenças pulmonares eram responsáveis pela maior causa de mortalidade dos pacientes internados na UTI, sendo as doenças oportunistas responsáveis por 76% das pneumopatias (Soeiro et al., 2008). Atualmente, as infecções pulmonares, não apenas as relacionadas a infecções oportunistas, continuam sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade e uma das causas mais frequentes de internação em pessoas infectadas pelo HIV em todo o mundo.

De acordo com Nirappil et al. (2015), após a introdução do TARV, estudos clínicos demonstram que a pneumonia bacteriana é a causa mais comum de IRpA em PVHA na UTI em todo o mundo, seguido por pneumocistose e doença pulmonar não infecciosas, como a doença pulmonar obstrutiva e doença intersticial pulmonar.

Apesar dos melhores agentes antimicrobianos e das medidas preventivas, as infecções respiratórias continuam a ser uma das complicações mais frequentes em pacientes imunocomprometidos e apresentam alta taxa de mortalidade de 30 a 90%, sendo ainda maior quando ocorre IRpA. Assim, o diagnóstico precoce e a intervenção adequada são essenciais para melhores resultados (Wang et al., 2016).

2 VENTILAÇÃO MECÂNICA

2.1 Ventilação mecânica nas PVHA

A Ventilação Mecânica (VM) é um recurso de suporte à vida, realizada por meio de uma máquina que substitui, total ou parcialmente, a atividade ventilatória do paciente, com a finalidade de restaurar a demanda de oxigênio, diminuindo a carga de trabalho respiratório em pacientes em que a ventilação se apresenta ineficaz. (Damasceno et al., 2006 , Lopes et al., 2016).

De acordo com Esteban et al. (2002), a ventilação mecânica (VM) é um procedimento muito usado nas UTIs e demonstra que de 33% a 46% dos pacientes admitidos nestas unidades utilizam este recurso em algum momento de sua internação. No Instituto de Infectologia Emilio Ribas, a porcentagem de utilização de utilização de VM anual é de 57%, segundo dados do relatório Epimed® (Sistema de gerenciamento Hospitalar) do dia 16 de Novembro de 2016. As principais indicações para seu uso em pacientes portadores de HIV são a IRpA, comumente causada por infecções oportunistas como pneumocistose, tuberculose e pneumonias bacterianas, além do rebaixamento do nível de consciência causado por doenças neurológicas oportunistas (Passos A, 2011).

A VM pode levar a uma série de complicações como pneumonias associadas, instabilidade hemodinâmica, maior tempo de internação, maior custo hospitalar e mortalidade (Barbas et al., 2014); além disso, tem sido citada como preditor de mortalidade em PVHA; Powell et al.(2008,), em seu estudo, demonstrou que os pacientes infectados pelo HIV, quando necessitaram de VM, apresentaram aumento da mortalidade e morbidade quando comparados aos pacientes HIV negativos.

2.2 Desmame: retirada da ventilação mecânica

Chamamos de “desmame” o período de transição entre paciente em VM para respiração espontânea sem uso de aparelhos.

Desta forma, o desmame da VM é considerado uma das principais metas a serem atingidas a partir do momento em que for instituído, ocupando lugar de destaque, pois retirar o paciente da ventilação mecânica pode ser mais difícil do que mantê-lo, visto que o processo de retirada do suporte ventilatório ocupa aproximadamente 40% do tempo total de VM. (Goldwasser et al., 2007)

O prolongamento desnecessário do desmame pode aumentar os custos hospitalares e a incidência de complicações relacionadas. Por outro lado, o desmame prematuro pode acarretar complicações decorrentes da dificuldade das trocas gasosas (Nemer et al., 2009).

Uma das recomendações das Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica é avaliar e identificar diariamente o paciente por meio de busca ativa e de diretrizes pré-estabelecidas pela equipe multiprofissional com vistas à possibilidade de descontinuar a ventilação, visando diminuir o tempo de ventilação mecânica e menor custo (Barbas et al., 2014).

Quando pensamos em iniciar a fase de desmame, precisamos ter critérios bem definidos, como: resolução das causas que levaram o indivíduo à falência respiratória, quais serão as diretrizes utilizadas para a redução do suporte ventilatório e quais os critérios utilizados para a extubação (Tallo et al., 2014).

2.3 Métodos de desmame ventilatório

Estudos demonstram que os protocolos de desmame aplicados na Unidade de Terapia Intensiva reduzem o tempo de ventilação mecânica e o tempo de internação. Um dos protocolos mais utilizados é o teste de

respiração espontânea (TRE), que pode ser aplicado de 30 a 120 minutos contínuos (Mahul et al., 2016).

No modo tradicional, o paciente é desconectado da VM e adaptado a uma fonte de oxigênio suplementar, com o indivíduo conectado a uma peça “T” (tubo T); entretanto, o TRE também pode ser realizado sem retirar o paciente do ventilador, com pressão de suporte de 5 ou 7 cmH₂O (PSV) nas vias aéreas (Barbas et al., 2014).

Alguns autores comparam o desmame em PSV e tubo T, e os resultados mostraram-se similares entre os grupos (Silva et al., 2010, Teixeira et al., 2015).

Os protocolos de desmame e seus métodos são constantemente revisados em revistas especializadas, porém faltam maiores informações para retirada da ventilação mecânica em PVHA.

Podemos definir que o sucesso no desmame ocorre quando o paciente tem sucesso no teste de respiração espontânea (TRE), ainda conectado ao ventilador, e sucesso de extubação, quando o paciente tem a prótese endolaríngea retirada, após passar no TRE e não é reintubado nas próximas 48 horas (Barbas et al., 2014).

2.4 Índices preditivos

Pacientes que obtiveram sucesso no TRE devem ser avaliados quanto à indicação de retirada da via aérea artificial (Tallo et al., 2014), porém nem todos os pacientes submetidos ao TRE que são extubados conseguem permanecer fora da ventilação mecânica e acabam sendo reintubados. Logo, o desmame não pode ser definido somente pela impressão clínica e pelo TER; desta forma, os índices preditivos tem sido aplicados com o objetivo de prever falha ou sucesso do desmame da ventilação (Blackwood et al., 2011).

Existem na literatura vários índices preditivos, porém são indicados, para uso rotineiro, o IRRS (Índice de Respiração Rápida e Superficial), Pimáx (Pressão Inspiratória Máxima), índice de oxigenação por meio da relação PaO_2/FiO_2 , índice de CROP (complacência, frequência respiratória, oxigenação e Pimáx), $P_{0,1}/P_{imáx}$ (relação da pressão de oclusão da via aérea nos primeiros 100 ms da inspiração dividido pela pressão inspiratória máxima), volume corrente (VC), e volume minuto (VM) (Nemer et al.,2011).

Segundo Bien et al.(2015), até a presente data, não há um índice único capaz de determinar o sucesso no desmame. No entanto, a Pimáx e o IRRS são amplamente utilizados devido às facilidades de aplicação na prática clínica diária (Nemer et al. 2009).

Yang e Tobin (1991) descreveram o índice de respiração rápida e superficial (IRRS), conhecido também como índice Tobin, que consiste na relação entre frequência respiratória (f - ciclos/minuto) sobre volume corrente ou volume total (VC/litros), sendo (f/VC) . O VC é o produto do volume minuto (Vm) / frequência respiratória (Vm/f), sendo o Vm definido como o volume total de ar inspirado e expirado durante 1 minuto. Eles demonstraram um valor preditivo positivo quando $IRRS \leq 105$ ciclos/min/l. Epstein (1995) confirmou em seu estudo que valores maiores de 100 rpm/L representam um risco de falência para extubação.

A pressão inspiratória máxima (Pimáx) pode ser definida como a pressão máxima gerada durante a inspiração contra uma via aérea ocluída, valores absolutos elevados de Pimáx foram associados ao sucesso do desmame em alguns estudos e é a forma mais usual de avaliar a função muscular respiratória de pacientes críticos. (Souza et al. 2012)

Blackwood et al. (2011) realizaram uma revisão sistemática sobre protocolos de desmame e o critério mais utilizado foi o índice de oxigenação (PaO_2/FiO_2).

As técnicas e modos de desmame, bem como os índices preditivos, são constantemente revisados em revistas especializadas, porém faltam maiores informações em PVHA, relacionados ao sucesso ou falha da retirada da ventilação mecânica destes pacientes.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Existem na literatura muitos estudos relacionados aos índices preditivos de desmame na população geral ou específica, porém não encontramos estudos relacionados em PVHA. O comportamento destes índices como preditores de extubação desta população fizeram despontar o interesse para esta pesquisa.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo primário

Avaliar como índices preditores de sucesso no desmame da ventilação mecânica em PVHA, a troca gasosa, por meio da relação PaO_2/FIO_2 , a mecânica ventilatória, por meio do IRRS (índice de respiração rápida e superficial) e a função muscular respiratória, por meio da Pimáx (Pressão inspiratória máxima).

4.2 Objetivo secundário

Identificar entre as variáveis estudadas aquelas que se apresentaram alteradas nos pacientes com falha na extubação.

5 MATERIAS E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo descritivo de caráter prospectivo, realizado no período de março de 2015 a junho de 2016 na Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER). O IIER é hospital público assistencial, de ensino e referência em doenças infectocontagiosas, contando no período do estudo com 17 leitos de UTI sendo todos na forma de isolamento.

5.2 População do estudo

5.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, em uso de VM por período maior que 24 horas, portadores de doenças infectocontagiosas que preencham os critérios para desmame ventilatório de acordo com a anuência da equipe médica, que apresentem estabilidade clínica, hemodinâmica, metabólica, respiratória, nível de consciência adequado, conforme protocolo institucional (Anexo 4) e que o paciente ou responsável legal tenha assinado o TCLE.

5.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes traqueostomizados antes da primeira extubação, pacientes com extubação inadvertida e impossibilidade de prosseguimento do paciente do protocolo de desmame.

5.3 Protocolo de estudo

O período de coleta de dados foi de 15 meses (entre março de 2015 a junho de 2016). Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram observados diariamente até a alta da UTI ou óbito. Os índices preditivos foram avaliados pela pesquisadora e preenchidos em fichas de coleta dos dados (Anexo1).

A casuística foi composta de pacientes internados com doenças infectocontagiosas na UTI divididos em 2 grupos: pacientes com diagnóstico confirmado de HIV (por meio do exame Western Blot, realizado através de amostras de sangue, sem pesquisa de carga viral e conforme a definição pelo Ministério da Saúde) denominado de grupo HIV (Grupo A-GA), e pacientes portadores de outras doenças infectocontagiosas não portadores de HIV (até o momento da pesquisa), denominado de grupo comparativo (Grupo B-GB), a fim de ter uma população de referência comparável para a avaliação dos resultados.

Ambos os grupos foram classificados de acordo com o critério de gravidade Simplified Acute Physiology Score (SAPS III), que é um sistema médico de classificação que determina os índices de gravidade de um paciente internado em uma Unidade de Terapia Intensiva por meio de um conjunto de informações.

As decisões sobre o momento do desmame e extubação foram tomadas após discussão com a equipe médica, com base nos seguintes critérios:

- Melhora ou resolução da causa da insuficiência respiratória,
- Oxigenação adequada ($PaO_2 > 60$ mmHg $FiO_2 \leq 40\%$ $Peep \leq 8$ cmH₂O).
- Estabilidade hemodinâmica, sem uso de drogas vasoativas ou doses mínimas.
- Ausência de febre (temperatura axilar $< 38^\circ C$),

- Níveis de hemoglobina adequados (Hb > 8 g/dL),
- Ausência de alterações no equilíbrio ácido básico,
- Escala de coma de Glasgow ≥ 9 ,
- Ausência de sedação contínua.
- Ausência de distúrbios eletrolíticos.

5.3.1 Procedimentos

Antes da realização do TRE, foram realizados os seguintes procedimentos:

Para mensuração da Pimáx, foi utilizado um manovacúmetro analógico (Supporte®), considerando o melhor resultado de três coletas consecutivas. O paciente foi posicionado com a cabeceira elevada a 45 graus, foi solicitado que realizasse uma inspiração forçada a partir do volume residual contra a via aérea ocluída, respeitando um pequeno intervalo entre uma mensuração e outra. Foram considerados aptos para extubação pacientes que apresentaram valores $\geq -30\text{cmH}_2\text{O}$ (Nemer et al., 2011).

Para o cálculo da Pimáx predita, foi utilizada a equação proposta por Neder et. al. (1999):

- - Homens: $y = -0,80 \times \text{idade} + 110,4$.
- - Mulheres: $y = -0,49 \times \text{idade} + 74,25$.

Para obtenção do cálculo do IRRS (relação entre f/VC), foi mensurada a frequência respiratória (FR) durante um minuto e, para obtenção do Volume Corrente (VC), foi utilizado um ventilômetro (Ferraris®). Foram considerados aptos para extubação pacientes que apresentaram valores abaixo de 105 ciclos/min/L (Yang e Tobin, 1991).

Para análise da relação PaO₂/FiO₂, foi considerado o exame de gasometria arterial antes do TRE e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) a qual o paciente está sendo ventilado. Valores \geq a 200 foram considerados dentro da normalidade para extubação (Barbas et al., 2014).

Estes índices foram escolhidos para utilização neste estudo pela sua fácil aplicação beira leito.

Na sequência, cada paciente foi submetido ao TRE com seguintes parâmetros ventilatórios: PSV 6 a 8 ml/kg, PEEP de 5 a 7 cmH₂O e FIO₂ de até 40%, entre 30 e 60 minutos. Os pacientes que estavam aptos foram extubados e observados.

A falência de extubação foi caracterizada pela necessidade de reinstituição da ventilação artificial e de reintubação em até 48 horas após a retirada do tubo orotraqueal, independente da sua causa, de acordo com as definições das Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica AMIB 2013.

Na figura 1, pode ser observado um fluxograma simplificado dos procedimentos do estudo.

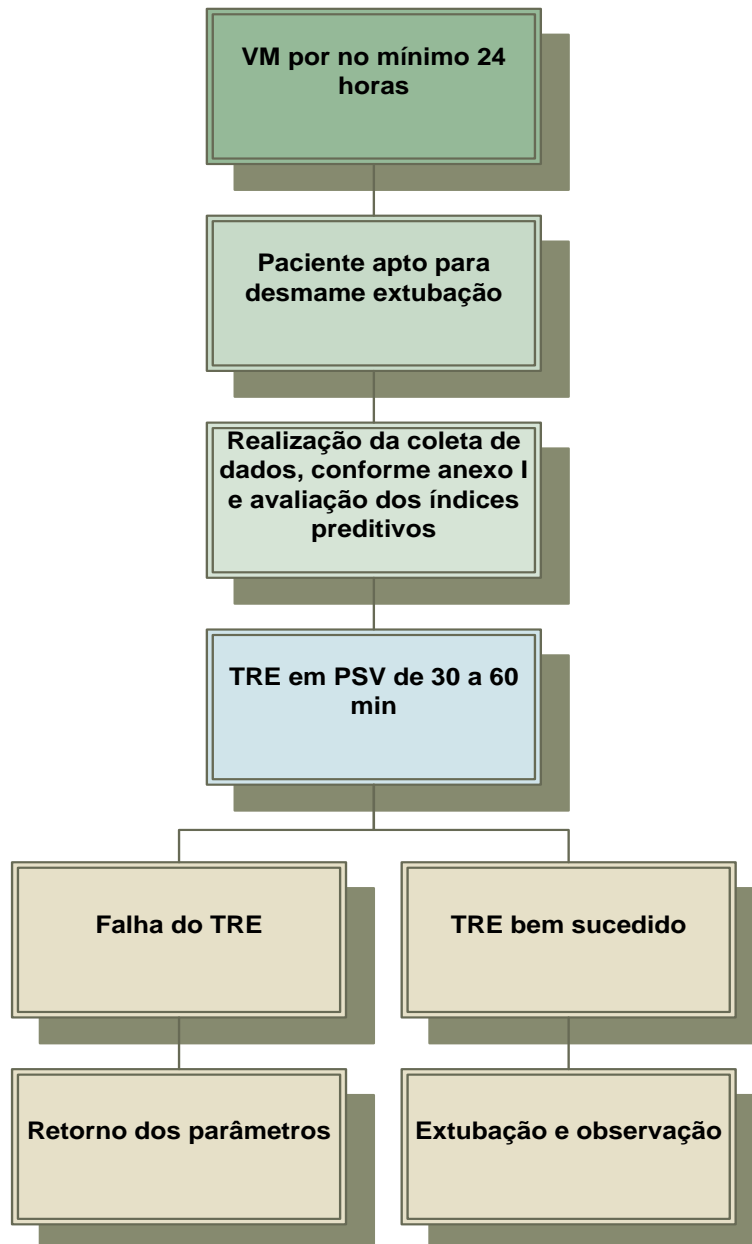


Figura 1 - Fluxograma de delineamento do estudo

5.4 Variáveis estudadas

Foram realizadas coletas das seguintes variáveis, selecionadas por meio da literatura e da relevância clínica:

- Dados demográficos: idade e sexo

- Score de gravidade: Simplified Acute Physiology Score (SAPS III), nas primeiras 24 horas de internação na UTI.
- PVHA: tempo de HIV, CD4 , carga viral e aderência ao tratamento
- Motivo que levou a intubação
- Data da intubação
- Data da extubação
- Tempo de VM
- Resultado da extubação: falha em 48h ou sucesso
- Pacientes reintubados: causa e data da reintubação
- Diagnóstico nutricional (realizado pela equipe de nutrição e coletado do prontuário médico)
- Dias de internação na UTI
- Tipo de desfecho na UTI: alta ou óbito
- Exames laboratoriais do dia da extubação: gasometria arterial, hemoglobina, hematócrito, sódio, potássio e magnésio (tabela 5).

5.5 Análise estatística

Os dados coletados foram inseridos em planilhas no programa Excel® e, posteriormente, transferidos para um banco de dados do software estatístico SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versão 23.0. Foram realizadas análises descritivas da população estudada: as variáveis quantitativas foram expressas por meio de média e desvio padrão; as variáveis categóricas foram apresentadas como frequências.

Na análise univariada, as associações entre as variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste como teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Os dados contínuos foram comparados com teste *t* de Student ou equivalentes não paramétricos.

As correlações entre as variáveis foram realizadas por Spearman, visto que não apresentavam distribuição normal.

Todos os testes foram bicaudais, considerando-se significativo $p \leq 0,05$, com IC 95%.

5.6 Aspectos éticos

A pesquisa teve início após aprovação do protocolo pelo comitê de ética e pesquisa do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, sob o parecer número 757.788 (Anexo 2).

No momento do desmame e possível extubação, os responsáveis legais assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” que foi desenvolvido especificamente para autorização do estudo (Anexo 3).

6 RESULTADOS

6.1 Características da população do estudo

Durante o período de estudo, 227 pacientes necessitaram de ventilação mecânica na UTI. Foram selecionados e preencheram os critérios de inclusão, 75 pacientes. Entre os que realizaram o protocolo de desmame e foram extubados, 50 eram portadores de HIV/AIDS (GA) e 25 portadores de outras doenças infectocontagiosas não HIV/AIDS (GB).

A falência na extubação ocorreu em 21 pacientes no GA (42%) e 02 (08%) no GB.

No GA (n 50), dentre os 29 (58%) que obtiveram sucesso no extubação, 27 continuaram bem, contudo dois (02) pacientes sofreram reintubações após 48hs, no GB não ocorreram casos de reintubação tardia. Esses pacientes não foram considerados como falência de extubação. (Figura 2).

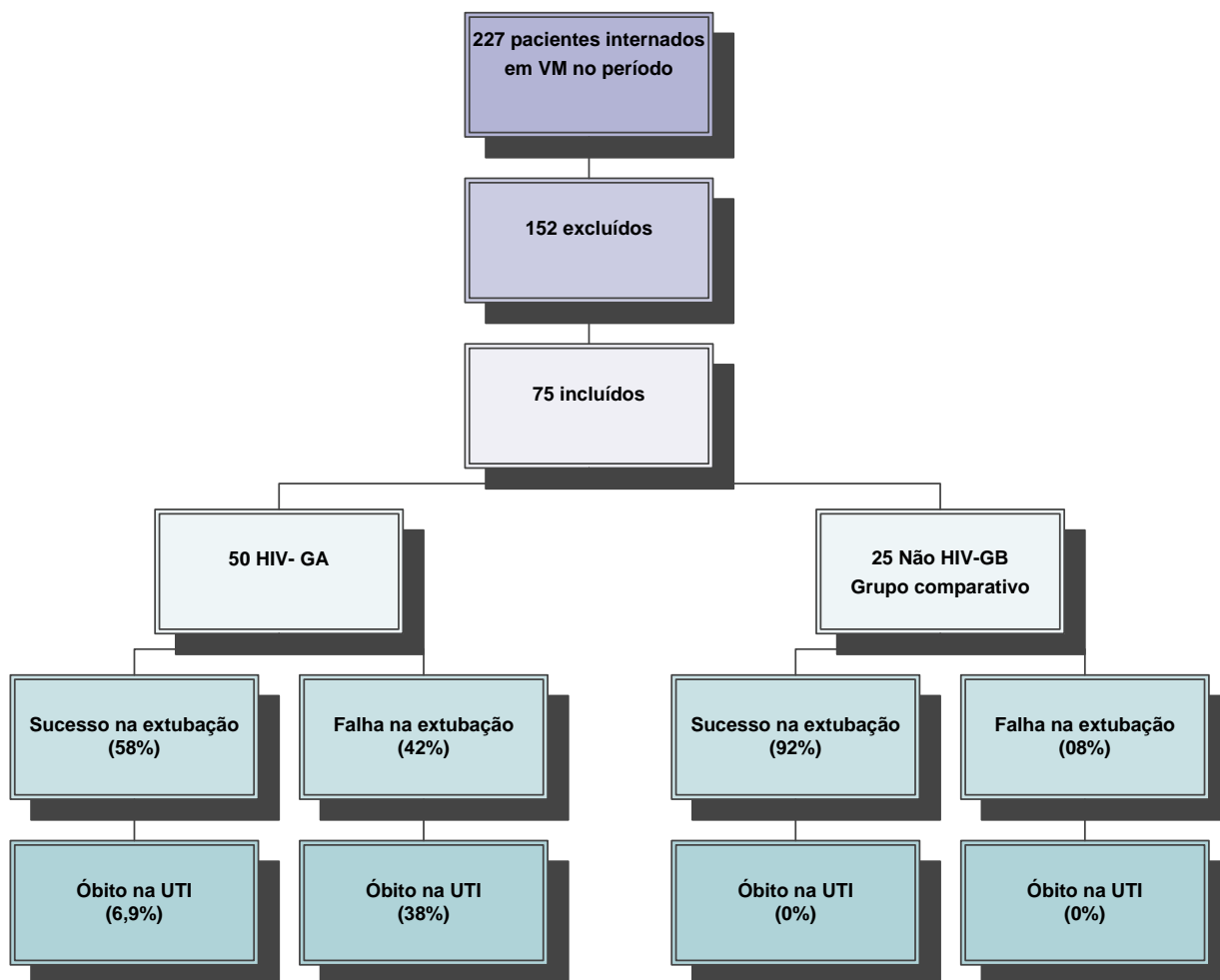


Figura 2 - Fluxograma dos principais resultados

Como observado na tabela 1, na comparação entre os grupos HIV n=50 (GA) e não HIV n=25 (GB), nota-se que os pacientes do GA apresentaram maior gravidade de acordo com o SAPS III, com uma pontuação média de 63,28 para o GA *versus* 51,36 no GB ($p \leq 0,001$). A maior causa de intubação orotraqueal (IOT) de ambos os grupos foi de IRpA.

A desnutrição foi encontrada em 68% dos casos no GA (gráfico1), enquanto no GB 40% eram eutrófico. A principal causa de reintubação (ReIOT) no GA foi insuficiência respiratória aguda (IRpA) com 24% dos casos e no GB foi rebaixamento do nível de consciência (RNC) em 100% dos casos ($p=0,014$). Os pacientes do GA ficaram por mais tempo internados na UTI, em média 20,6 dias *versus* 13,83 dias no GB ($p=0,004$).

Quanto aos índices preditivos de desmame avaliados (IRRS, Pímáx e relação PO₂/FiO₂), os pacientes do GA apresentaram valores melhores para extubação quando comparados ao GB, porém o único que apresentou significância estatística entre os grupos foi a relação PO₂/FiO₂ média 344,78 no GA *versus* 305,08 no GB (p=0,045) (gráfico 2). Ainda assim, 42% da amostra do GA apresentaram falência na extubação e apenas 08% do GB (p=0,003).

Foi observado que a mortalidade dos pacientes do GA foi maior sendo que 20% destes pacientes foram a óbito na UTI.

As demais variáveis não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos grupo GA e GB

Características	GA (n=50)	GB(n=25)	p. value
Sexo			0,799
Masculino (%)	31 (62%)	17(68%)	
Feminino (%)	19 (38%)	08(32%)	
Idade (média–DP)	43,56 (±13,83)	40,48(±17,57)	0,448
SAPS III(média–DP)	63,28(±13,33)	51,36(±10,52)	≤0,001*
Causa de IOT (%)			
IRpA	37(74%)	14(56%)	
RNC	04(08%)	10(40%)	
RNC+IRpA	07(14%)	0	p=0,004*
Outros	02(04%)	02(04%)	
Diag. nutricional(%)			
Obeso/sobrepeso	01(02%)	11(44%)	p≤0,001**
Eutrofia	15(30%)	10(40%)	
Desnutrido	34(68%)	04(16%)	
Falência do desmame(%)			
Sim	21(42%)	02(08%)	p=0,003*
Não	29(58%)	23(92%)	
Causa de RE IOT(%)			
IrPA	12(24%)	0	p=0,014*
RNC	06(12%)	2(100%)	
Outros	02(04%)	0	
Tempo em VM, dias (média–DP)	6,62(±3,82)	6,56(±3,93)	p=0,950
Dias de internação UTI (média–DP)	20,60(±13,46)	13,83(±5,51)	p=0,004*
IRRS(média–DP)	42,90(±19,00)	46,60(±20,37)	p=0,440
Pimáx, cmH2O(média–DP)	-55,28(±16,96)	-51,80(±12,49)	p=0,319
Pimáx predita , cmH2O (média–DP)	-109,41(±19,57)	-115,64(±25,44)	p=0,241
PaO2/FiO2(média–DP)	344,78(±105,13)	305,08(±62,60)	p=0,045*
Desfecho (%)			
Alta	40(80%)	25(100%)	p=0,025*
Óbito	10(20%)	0	
SAPS III – Simplified Acute Physiology Score, Cd4 : Linfócitos T-CD4 CV: carga Viral, IOT; Intubação orotraqueal,IRpA: Insuficiência Respiratória Aguda, RNC:Rebaixamento do Nível de Consciência,IRRS: índice de respiração rápida e superficial, Pimáx: Pressão inspiratória máxima			

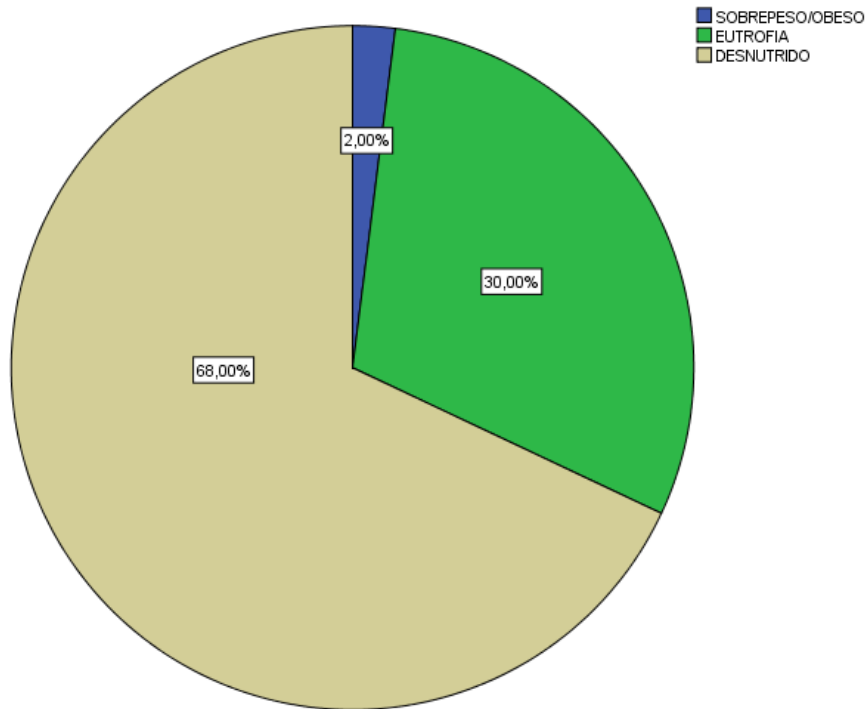


Gráfico 1 - Diagnóstico nutricional dos pacientes do GA

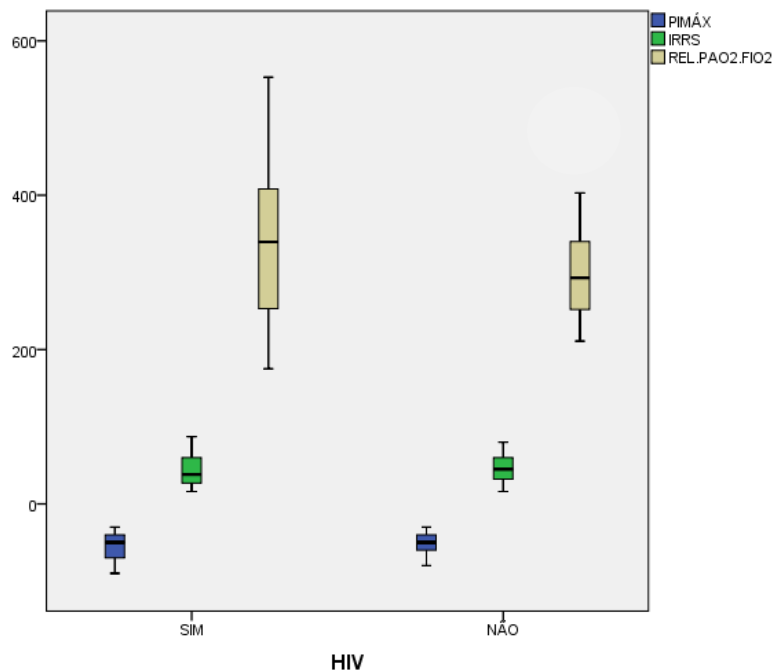


Gráfico 2 - Comparação dos índices preditivos Pimáx, IRRS e Rel PaO2/FiO2 nos GA e GB

Pimáx: pressão inspiratória máxima, IRRS (índice de respiração rápida e superficial) e Rel PaO2/FiO2

Na tabela 2, foi realizada a comparação da amostra de ambos os grupos que tiveram como causa de IOT (Intubação Orotraqueal) a IRpA. Pode-se observar que, entre as variáveis descritas, apresentou relevância o score de gravidade entre os grupos por meio do SAPS III, com média de 61,54 no GA e 53,14 GB ($p=0,025$).

A desnutrição continua sendo frequente no GA, com 64,9% dos pacientes, enquanto que, no GB, 42,9% dos pacientes foram eutróficos ($p=0,001$).

Observou-se que a duração de internação na UTI também se manteve maior no GA com média de 19,11 versus 13,86 no GB ($p=0,043$), a falha de extubação ocorreu em 43,2% dos casos no GA e 7,1% no GB. Não houve diferenças significativas entre os índices preditivos de desmame e o desfecho (alta ou óbito) entre os grupos.

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas do grupo que necessitou de VM por IRpA

Características	GA n=37	GB n=14	p.value
Sexo			
Masculino (%)	24(64,9%)	09(±64,3)	p=1,000
Feminino (%)	13(35,1%)	05(±35,7)	
Idade (média-DP)	41,86(±12,72)	47,43(±17,50)	p=0,216
SAPS III (média-DP)	61,54(±11,54)	53,14(±11,77)	p=0,025*
Diag. nutricional(%)			
Obeso/sobrepeso	01(2,7%)	05(35,7%)	p=0,001*
Eutrofia	12(32,4%)	06(42,9%)	
Desnutrido	21(64,9%)	03(21,4%)	
Falência do desmame(%)	16(43,2%)	01(7,1%)	p=0,019*
Sim	21(56,8%)	13(92,9%)	
Não			
Causa de RE IOT(%)			
IrPA	11(68,8%)	0	Não realizado
RNC	03(18,8%)	1(100%)	
Outros	02(12,5%)	0	
Tempo em VM, dias* (média-DP)	6,11(±3,46)	6,07(±13,77)	p=0,974
Dias de internação UTI (média-DP)	19,11(±12,68)	13,86(±5,31)	p=0,043*
IRRS (média-DP)	43,78(±20,59)	47,21(±22,69)	p=0,608
Pimáx, cmH2O (média-DP)	-55,62(±17,12)	-52,50(±14,7)	p=0,550
Pimáx predita , cmH2O (média-DP)	-109,96(±20,34)	-113,57(±29,16)	p=0,608
REL PaO2/FiO2 (média-DP)	342,51(±103,91)	331,93(±60,59)	p=0,655
Desfecho (%)			
Alta	33(89,2%)	14(100%)	p=0,565
Óbito	04(7,8%)	0	

SAPS III – Simplified Acute Physiology Score, Cd4 : Linfócitos T-CD4 CV: carga Viral, IOT; Intubação orotraqueal, IRpA: Insuficiência Respiratória Aguda, RNC:Rebaixamento do Nível de Consciência,IRRS: índice de respiração rápida e superficial, Pimáx: Pressão inspiratória máxima. *Dias que antecederam a primeira tentativa de extubação.

Na tabela 3, podemos observar a comparação entre os pacientes que apresentaram falência da extubação (Falha) e os que obtiveram sucesso (Sucesso) no GA.

Os pacientes do GA (Falha) apresentaram um tempo maior de VM com 7,86 dias *versus* 5,72 dias do GA Sucesso (p=0,050), estes também

apresentaram um período maior de internação na UTI em média 28,49 dias no GA Falha *versus* 14,17 dias do GA Sucesso ($p \leq 0,001$).

Quando comparado os índices preditivos de desmame, o GA Sucesso apresentou uma Pimáx maior quando comparada ao GA Falha, sendo -60,03 cm H₂O *versus* -48,71 cmH₂O (gráfico 4).

A porcentagem de óbito no GA Sucesso foi de 6,9%, sendo que este total se refere aos pacientes que apresentaram falha tardia na extubação, ou seja, foram reintubados em um período maior do que 48 horas ($n=2$); já no GA Falha, o óbito foi consideravelmente maior, com 38% do total da amostra ($p=0,011$).

Tabela 3 - Análises das variáveis do GA – falha e sucesso de extubação

Características	Sucesso (n 29)	Falha (n 21)	p. value
Sexo			
Masculino (%)	18(62,1%)	13(61,9%)	p=1,000
Feminino (%)	11(37,9%)	8(38,1%)	
Idade (média–DP)	44,97(±14,34)	41,62(±13,20)	p=0,398
SAPS III(média–DP)	62,83(±14,52)	63,90(±11,81)	p=0,781
CD4cel/mm³(média–DP)	161,97(±255,92)	148,26(±207,36)	p=0,846
Mediana	38	75	
CV/cópias ml(média)	229.780,83	603.267,06	p=0,287
Tempo HIV- anos (média–DP)	9,62(±8,01)	11,62(±8,15)	p=0,392
Aderente ao Tratamento(%)			
Sim	08(27,6%)	06(28,6%)	p=0,593
Não	21(72,4%)	15(71,4%)	
Causa de IOT (%)			
IRpA	21(72,4%)	16(76,2%)	p=0,457
RNC	03(10,3%)	1(4,8%)	
RNC+IRpA	03(10,3%)	4(19%)	
Outros	02(6,9%)	0	
Diag. nutricional(%)			
Obeso/sobrepeso	0	01(4,8%)	p=0,425
Eutrofia	08(27,6%)	07(33,3%)	
Desnutrido	21(72,4%)	13(61,9%)	
Causa de RE IOT(%)			
IrPA	0	14(66,7%)	
RNC	0	05(23,8%)	
Outros	0	02(9,55%)	
Tempo em VM, dias* (média–DP)	5,72(±3,40)	7,86(±4,10)	p=0,050*
Dias de internação UTI (média–DP)	14,17(±7,71)	29,48(±17,77)	p≤0,001**
IRRS (média–DP)	42,38(±18,61)	43,62(±19,98)	p=0,823
Pimáx, cmH₂O (média–DP)	-60,03(±18,19)	-48,71(±12,77)	p=0,013*
Pimáx predita , cmH₂O (média–DP)	-108,67(±19,16)	-110,42(±20,55)	p=0,762
REL PaO₂/FiO₂ (média–DP)	340,52(±95,31)	350,67(±119,58)	p=0,740
Desfecho (%)			
Alta	27(93,1%)	13(61%)	p=0,011*
Óbito	02(6,9%)	08(38%)	

SAPS III – Simplified Acute Physiology Score, Cd4 : Linfócitos T-CD4 CV: carga Viral, IOT; Intubação orotraqueal,IRpA: Insuficiência Respiratória Aguda, RNC:Rebaixamento do Nível de Consciência,IRRS: índice de respiração rápida e superficial, Pimáx: Pressão inspiratória máxima.

*Dias que antecederam a primeira tentativa de extubação

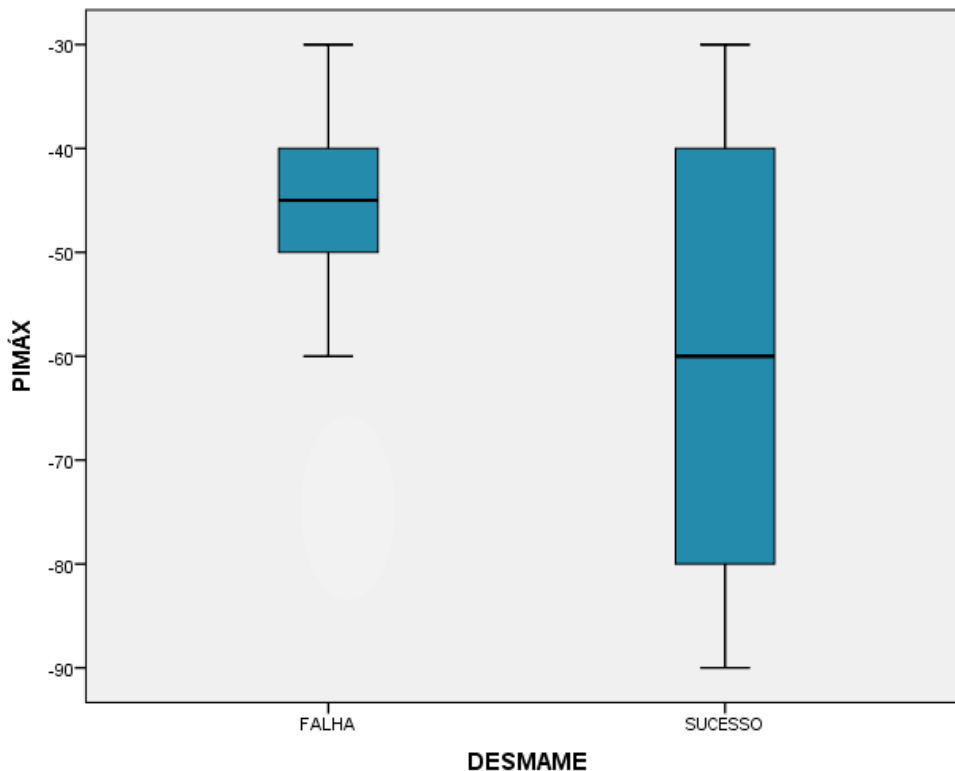


Gráfico 3 - Pimáx - Falha X Sucesso na extubação no GA

Pimáx: pressão inspiratória máxima

Na tabela 4, foi realizada a análise descritiva dos dados entre aqueles com Falha e Sucesso do grupo comparativo (GB).

A causa mais frequente de IOT neste grupo também foi IRpA. O diagnóstico nutricional mais comum do total da amostra foi sobrepeso/obeso com 43,5% dos casos no GB Sucesso e 50% no GB Falha. O tempo médio de VM se mostrou superior no GB Falha com 8,5 dias *versus* 6,39 no GB sucesso.

Entre os índices preditivos, foi visto que os pacientes do GB Sucesso apresentaram valores melhores do que aqueles do GB Falha. Não houve óbitos no GB.

Como no GB foi observado apenas 02 falências de desmame totalizando 08% do total da amostra, não foi realizada aplicação de teste estatístico para comparação entre os grupos Falha e Sucesso no GB.

Tabela 4 - Análises das variáveis do GB – Falha X Sucesso de extubação

Características	Sucesso (n 23)	Falha (n 02)
Sexo		
Masculino (%)	16(69,6%)	01(50%)
Feminino (%)	07(30,4%)	01(50%)
Idade (média–DP)	40,13(±16,47)	44,50(±37,47)
SAPS III	51,17(±10,97)	53,5(±0,70)
Causa de IOT (%)		
IRpA	13(56,5%)	01(50%)
RNC	9(39,1%)	01(50%)
RNC+IRpA	0	0
Outros	1(4,4%)	0
Diag. nutricional(%)		
Obeso/sobrepeso Eutrofia	10(43,5%)	01(50%)
Desnutrido	09(39,1%)	01(50%)
	04(17,4%)	0
Causa de RelOT(%)		
IRpA	0	0
RNC	0	2(100%)
Outros	0	0
Tempo em VM, dias* (média–DP)	6,39(±3,99)	8,50(±3,53)
Dias de internação UTI (média–DP)	13,91(±5,70)	14,50(±3,53)
IRRS(média–DP)	46,00(±19,59)	53,50(±37,47)
Pimáx,cmH2O(média–DP)	-52,39(±12,78)	-45(±7,07)
Pimáx predita , cmH2O (média–DP)	-116,31(±20,25)	-100,5(±219)
REL PaO2/FiO2 (média–DP)	307,09(±63,97)	282(±53,74)
Desfecho (%)		
Alta	23(100%)	2(100%)
Óbito	0	0

SAPS III – Simplified Acute Physiology Score, , IOT; Intubação orotraqueal,IRpA: Insuficiência Respiratória Aguda, RNC:Rebaixamento do Nível de Consciência,IRRS: índice de respiração rápida e superficial, Pimáx: Pressão inspiratória máxima. *Dias que antecederam a primeira tentativa de extubação

Na tabela 5 foi realizada a comparação entre o GA e GB dos pacientes que apresentaram sucesso no desmame. Dentre as variáveis estudadas apenas o diagnóstico nutricional apresentou diferença significativa ($p \leq 0,001$), em relação aos índices preditivos estes se

comportaram de forma semelhante nas análises anteriores, com melhor desempenho nos pacientes do GA, no entanto, sem significância estatística.

Tabela 5 - Análises das variáveis do GA e GB –Sucesso de extubação

Características	GA (n 29)	GB (n 23)	p. value
Sexo			p= 0,543
Masculino (%)	18(62,1%)	16(69,6)	
Feminino (%)	11(37,9%)	07(30,4)	
Idade (média–DP)	44,97(±14,34)	40,13(±16,47)	p= 0,231
SAPS III	62,83(±14,52)	51,17(±10,97)	p= 0,410
Causa de IOT (%)			p= 0,131
IRpA	21(72,4%)	13(56,5)	
RNC	03(10,3%)	9(39,1)	
RNC+IRpA	03(10,3%)	0	
Outros	02(6,9%)	1(4,4)	
Diag. nutricional(%)			p≤0,001**
Obeso/sobrepeso	0	10(43,5%)	
Eutrofia	08(27,6%)	09(39,1%)	
Desnutrido	21(72,4%)	04(17,4%)	
Tempo em VM, dias (média–DP)	5,72(±3,40)	6,39(±3,99)	p= 0,252
Dias de internação UTI (média–DP)	14,17(±7,71)	13,91(±5,70)	p= 0,306
IRRS (média–DP)	42,38(±18,61)	46,00(±19,59)	p= 0,739
Pimáx, cmH2O (média–DP)	-60,03(±18,19)	-52,39(±12,78)	p= 0,191
Pimáx predita , cmH2O (média–DP)	-108,67(±19,16)	-116,31(±20,25)	p= 0,331
REL PaO2/FiO2 (média–DP)	340,52(±95,31)	307,09(±63,97)	p= 0,363
Desfecho (%)			p= 0,402
Alta	27(93,1%)	23(100%)	
Óbito	02(6,9%)	0	

SAPS III – Simplified Acute Physiology Score, Cd4 : Linfócitos T-CD4 CV: carga Viral, IOT; Intubação orotraqueal,IRpA: Insuficiência Respiratória Aguda, RNC:Rebaixamento do Nível de Consciência,IRRS: índice de respiração rápida e superficial, Pimáx: Pressão inspiratória máxima.
*Dias que antecederam a primeira tentativa de extubação

6.2 Coeficientes de correlação

Na correlação de Spearman, notou-se uma correlação negativa forte e estatisticamente significativa entre as variáveis:

- CV x CD4 ($\rho=-0,637$, $p= \leq 0,001$ $r^2=40,5\%$)
- CV x Pimáx ($\rho= - 0,453$, $p= 0,003$ $r^2 = 0,205$ ou 20,5%)

Observa-se uma correlação positiva fraca, porém estatisticamente significativa entre as variáveis:

- Idade x CD4 ($\rho=0,278$, $p=0,016$, $r^2=0,077$ ou 7,7%)
- Tempo de HIV x tempo de VM ($\rho=0,289$, $p=0,042$, $r^2=0,083$ ou 8,3%), entre o
- CD4 x Pimáx ($\rho=0,292$, $p=0,044$, $r^2= 0,085$ ou 8,5%)
- - Tempo de VM x IRRS ($\rho=0,228$, $p=0,049$, $r^2=0,051$ ou 5,5%)
- Tempo de Internação na UTI x SAPS III ($\rho=0,262$ $p= 0,023$, $r^2= 0,068$ ou 6,8%).
- Tempo de VM x tempo de internação na UTI ($\rho=0,510$, $p\leq 0,001$, $r^2=0,260$ ou 26%)

Tabela 6 - Correlação de Spearman

Variáveis		C.V	SAPS III	T.VM	IRRS	Pimáx	T.UTI
Idade	coef. correlação	—	0,278*	—	—	—	—
	p	—	0,016	—	—	—	—
T.HIV	coef. correlação	—	—	0,289	—	—	—
	p	—	—	0,042	—	—	—
CD4	coef. correlação	-0,637**	—	—	—	0,292	—
	p	$\leq 0,001$	—	—	—	0,044	—
C.V	coef. correlação	—	—	—	—	-0,453**	—
	p	—	—	—	—	0,003	—
SAPS III	coef. correlação	—	—	—	—	—	0,262
	p	—	—	—	—	—	0,023
T.VM	coef. correlação	—	—	—	0,228	—	0,510
	p	—	—	—	0,049	—	$\leq 0,001$

Na tabela 7, foi realizada a estatística descritiva dos valores dos exames laboratoriais do dia da extubação, não foi observada diferença estatística nos resultados.

Tabela 7 - Dados laboratoriais

Exames (média-DP)	GA n=50	GB n=25	Valores de referência
PH	7,36 (±0,46)	7,44(±0,51)	7,35-7,45
PO2	112,17(±32,79)	111,63(±28,27)	80-100 (mmHg)
PCO2	40,54(±34,38)	38,75(±7,72)	35-45(mmHg)
HCO3	23,92(±3,61)	26,36(±3,80)	22-28(mEq/l)
BE	0,08(±4,12)	1,32(±4,14)	-2 -+2(mEq/l)
SPO2(%)	96,56(±2,28)	96,40(±2,39)	95-100%
Hb (g/dl)	8,95(±1,25)	10,25(±2,11)	12-15,5(g/dL)
Ht(%)	27,05(±3,95)	31,21(±6,12)	35-45 (%)
Na	143,33(±6,66)	135,01(±30,94)	136-145(meq/L)
K	3,93(±0,76)	4,10(±0,62)	3,5-5,1(meq/L)
Mg	2,09(±0,35)	2,36(±0,48)	1,6-2,6(mg/dL)

7 DISCUSSÃO

Na análise descritiva, fatores prognósticos da população do estudo como gravidade e mortalidade foram analisados. Os resultados demonstraram que os pacientes do GA apresentaram maior gravidade durante a admissão na UTI, com valores de SAPS III maiores do que GB, $p \leq 0,001$. Entretanto, quando foi comparado sucesso e falha de extubação de ambos os grupos, os resultados do SAPS III não apresentaram diferenças significativas. Acredita-se na hipótese de isso ter ocorrido nesta casuística pelo fato da falência de extubação possuir causas multifatoriais e não apenas relacionadas à gravidade dos pacientes na admissão. Também foi observada uma relação significativa entre o tempo de internação e a gravidade, por meio do SAPS III ($p=0,023$), ou seja, quanto mais grave o paciente na admissão, maior o tempo de internação na UTI. Morris et al. (2002) relatam que scores de gravidade mais baixos e o não uso de VM estariam relacionados com melhores taxas de sobrevivência em PVHA, De Pablo et al. (1995), Morris et al. (2002) e Patak et al. (2012) sugerem que a mortalidade seguida ao uso de VM é particularmente elevada em pacientes infectados pelo HIV, o que corrobora os achados deste estudo, onde a mortalidade também apresentou-se maior no GA quando comparado com o GB, $p= 0,025$.

Quando foi analisado o desfecho da extubação no GA, os pacientes que tiveram falência apresentaram maiores índices de mortalidade na UTI, $p= 0,011$. Tais resultados indicam que a falência de extubação está diretamente relacionada à sobrevida dos pacientes. Lopes et. al (2016) relatam que a falha está associada a efeitos adversos, incluindo as altas taxas de mortalidade hospitalar, maior tempo de hospitalização e custos mais elevados, bem como a maior necessidade de traqueostomia. Rothaar e Epstein (2003) descreveram algumas hipóteses para explicar a associação entre falha da extubação e mortalidade. A falha da extubação pode ser um marcador de gravidade da doença; além disso, o aumento da mortalidade

pode ser resultado direto de complicações da reintubação, da deteriorização clínica entre a extubação e a reintubação ou de efeitos adversos da duração prolongada da VM.

Foi observado, que o tempo de VM está intimamente relacionado com o tempo de internação na UTI ($p \leq 0,001$).

De acordo com os resultados encontrados neste trabalho, a insuficiência respiratória aguda (IrPA) foi a indicação mais comum para IOT na UTI de toda a amostra, sendo ainda maior no GA (tabela 1, 2 e 3); Ford et al. (2015) e Ganesan e Masur (2013) relatam que insuficiência respiratória é a causa mais comum para internações em UTI para PVHA. Embora a sobrevivência tenha sido significativamente melhorada para esta população desde o advento da terapia antirretroviral (TARV), as condições não relacionadas à AIDS, como pneumonias bacterianas, são responsáveis pela maioria dos diagnósticos de admissão na UTI em áreas com acesso aos medicamentos. No entanto, as infecções oportunistas como a pneumonia por *Pneumocystis Jirovecii* em recém diagnosticados e a Tuberculose ainda são responsáveis por uma proporção significativa das internações.

Alguns trabalhos na literatura relatam que a falha de extubação, pode ocorrer em até 23% dos casos e suas causas são bem heterogêneas (Danaga et al., 2009, Savi et al., 2012, Khoury et al., 2016). Pathak et al. (2012) realizaram uma comparação entre 110 pacientes, sendo 55 HIV positivos e 55 não HIV submetidos a VM e o sucesso na extubação mostrou-se idêntico em ambos os grupos, com 47% de sucesso nos pacientes HIV positivos e 50% no grupo não HIV, porém, nesse estudo, não foram abordadas as falhas, seus motivos, os índices preditivos e o método de desmame. Esse achado não corrobora nossos resultados.

Toda coorte de indivíduos do presente estudo passaram pelo protocolo de desmame institucional, foram considerados clinicamente aptos

para extubação e obtiveram valores de corte de Pimáx, IRRS e PaO₂/Fio₂, conforme recomendados pela literatura.

Os índices preditivos de desmame ventilatório, que habitualmente são utilizados para população em geral, apresentaram comportamentos semelhantes entre os grupos, no entanto não foram suficientes para prever sucesso ou falha de extubação nas PVHA, visto que observamos uma falha de 8% para o GB e 42% para o GA ($p=0,003$), no subgrupo de pacientes HIV que foram IOT por IRpA, a falha foi de 43,6% ($p=0,019$), ou seja, em ambos os casos, os pacientes do GA apresentaram uma falência de extubação muito maior do que o esperado para população em geral. Acredita-se que, além da análise dos índices estudados, medidas de avaliação da resistência muscular devam ser levadas em conta durante o período de desmame.

Danaga et al. (2009), ao avaliar o IRRS isoladamente como preditor de falha de extubação em 73 pacientes clínicos e cirúrgicos maiores de 18 anos, observaram que o valor de corte clássico não foi capaz de detectar a maioria dos pacientes que necessitaram de reintubação, de modo que os resultados não permitiram validar o uso do IRRS como recomendado pela literatura (105 ciclos/min/l), pois não foi condizente com o melhor ponto de corte encontrado em seu estudo (76,5 ciclos/min/l). Um outro estudo conduzido por Salazar et al. (2016), em que o IRRS foi avaliado como preditor de sucesso para extubação em uma população de 85 pacientes fumantes ativos, demonstrou que o melhor valor de corte para essa população era de 79.5 ciclos/min/l. Ambos concluíram que apenas uma minoria dos pacientes que falharam na extubação foram detectados pelo IRRS com seu valor de corte clássico. Em seu estudo, Karthika et al. (2016), realizaram uma comparação do IRRS em diferentes populações, como pacientes cardíacos, neurocirúrgicos, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) e queimados, e concluíram que esse índice não deve ser utilizado universalmente em todas as populações para prever extubação bem sucedida. Gonçalves et al. (2017) realizaram uma pesquisa com 54 pacientes de uma UTI geral e observaram que o melhor ponto de corte para

identificar os pacientes aptos para extubação foi de 78 ciclos/mim/l. No presente estudo, o IRRS não apresentou significância estatística entre os pacientes do GA que tiveram sucesso e insucesso na extubação, porém acredita-se que o valor de corte do IRRS pode diferir conforme o tipo de casuística estudada.

Em relação aos valores da PaO_2/FiO_2 , os pacientes do GA apresentaram valores melhores deste índice quando comparados ao GB ($p=0,045$). Contudo, quando foi analisado os subgrupos de pacientes que apresentaram falência ou sucesso de extubação, foi observado um comportamento semelhante do índice, ou seja, todos os valores dentro da normalidade em ambos os casos. O que sugere pouca importância da variação dos níveis de oxigênio em relação à previsão de sucesso da extubação, o que corrobora os achados de outros estudos como Khoury et al. (2010), que avaliaram a relação PaO_2/FiO_2 como preditor de sucesso na extubação de 154 pacientes que foram IOT, com insuficiência respiratória hipoxêmica e este não demonstrou significância entre os pacientes que tiveram sucesso ou falência. Hilbert et al. (1998), Nava et al. (1995) e Scheinhorn et al. (1995) estudaram pacientes internados com insuficiência respiratória hiperclórica, que necessitaram de VM. Os valores apresentados na relação PaO_2/FiO_2 desses estudos não conseguiram demonstrar qualquer valor preditivo para o sucesso da extubação. Bien et al. (2015) avaliaram os índices preditivos de 195 pacientes clínicos e cirúrgicos, e observaram uma não diferença na relação PaO_2 / FiO_2 entre os grupos bem e mal sucedidos.

A força muscular respiratória é medida avaliando-se a pressão respiratória estática máxima que é gerada na boca após inspiração completa caracterizando a $P_{imáx}$ e as recomendações da literatura indicam que pacientes que são capazes de gerar uma $P_{imáx}$ maior ou igual a $-30\text{cmH}_2\text{O}$, são extubados com sucesso (Medrinal et al., 2016), ou seja, conseguem se manter em ventilação espontânea sem o uso da pressão positiva. Nossos resultados em relação à mensuração desse índice demonstraram alterações

significativas apenas no GA, entre os pacientes que apresentaram sucesso e falência de extubação. Os que obtiveram sucesso apresentaram uma Pimáx maior -60,03 versus -48,62 do que os que falharam ($p=0,013$). Bien et al. (2015), em seu estudo, concluíram que a Pimáx demonstrou precisão em prever o sucesso do desmame em pacientes clínicos e cirúrgicos, pois existe uma forte relação entre o Pimáx e um volume corrente de ar adequado para ventilação, e isto pode contribuir para o sucesso no desmame.

Em nossa casuística, foi observado que, apesar de poder ser uma variável preditora significativa, apenas a avaliação da força muscular por meio da Pimáx não seja suficiente para prever o sucesso de extubação, visto que os pacientes do GA apresentaram valores de corte recomendados pela literatura e, ainda assim, 42% do total da amostra de PVHA falharam, dado relevante, pois pacientes que possuem maior fraqueza muscular inspiratória apresentam maior mortalidade e menor sobrevida após um ano da extubação (Medrinal et al. 2016)..

Entende-se que isso possa ser influenciado pelo fato de existir uma disfunção músculoesquelética progressiva nas PVHA, que ocorre devido a função mitocondrial ser afetada pelas alterações bioquímicas do uso de TARV, como foi observado por Jerônimo et al. (2015) em seu trabalho.

Schultz et al. (1997) concluíram, em seu estudo, que a soropositividade do HIV está associada a uma diminuição na efetividade do músculo respiratório, fato que pode ter contribuído para índices tão altos de reintubação neste estudo, visto que a fraqueza do diafragma e a resistência muscular contribuem potencialmente para a dificuldade de desmame da ventilação e falência da extubação por um desequilíbrio na bomba muscular e a carga muscular respiratória (Nemer e Barbas, 2011).

Não podemos ignorar a disfunção muscular causada pelo uso do respirador artificial, já que entre 18 a 69 horas de VM podem causar uma redução de 50% na área transversal das fibras tipo I e tipo II do diafragma e

aumento da proteólise. Shanely et al. (2004) observaram que apenas 06 horas de VM já foram suficientes para causar a uma disfunção diafragmática devido a diminuição das síntese de proteínas e pela redução das cadeias de miosinas.

No entanto, poucos estudos até a presente data têm medido a resistência funcional do diafragma neste grupo de doentes, isto é, acredita-se que além da força que é mensurada pela Pimáx, a resistência diafragmática e muscular são necessárias para alcançar a respiração espontânea. Jerônimo et al. (2015), identificaram que a natureza crônica da doença e o prejuízo oxidativo periférico causado pelo uso de TARV podem resultar em aumento na demanda ventilatória relacionada aos exercícios, levando a redução da complacência pulmonar e do recrutamento dos músculos respiratórios resultando em fadiga muscular, fato que pode ocorrer nos pacientes hospitalizados em UTI pelo aumento da demanda causada simplesmente pela retirada da pressão positiva nas PVHA.

Schulz et al. (1997) observaram que ferramentas para a avaliação da força muscular são comumente utilizados na prática clínica, mas a avaliação da resistência muscular não é comum e conclui que a disfunção da musculatura respiratória pode ser adicionada a lista de complicações pulmonares associadas ao HIV. Estudos mostraram que a redução de força muscular nos pacientes HIV pode estar intimamente relacionada à toxicidade do uso de alguns ARV, de acordo com Leonardo et al.(2015) e Jerônimo et al.(2015) e Shultz et al. (1997).

Em nossa casuística, 68% dos pacientes do GA eram desnutridos ($p \geq 0,001$). A infecção pelo HIV aumenta as necessidades energéticas basais entre 10% a 30%, entre aqueles com infecções oportunistas, a má absorção intestinal reduz a absorção de nutrientes dos alimentos, a anorexia é um fator comum entre os pacientes com HIV e causa uma importante perda de massa celular. A desnutrição acelera o stress oxidativo e pode causar um aumento das infecções oportunistas, pois afeta a atividade imune por meio de uma variedade de condições, entre elas a diminuição da ativação das

células T e a diminuição da expressão e proliferação de citocinas. A resposta à infecção pelo HIV depende de interações complexas entre a saúde nutricional do hospedeiro e sua função imunológica, sendo considerada um fator de risco para mortalidade (Filteau et al. 2015, Koethe et al.2016).

O aumento do stress oxidativo pode ser considerado um fator chave para disfunção muscular respiratória, principalmente a diafragmática, o que aumenta o tempo de ventilação mecânica e torna o processo de desmame mais difícil (Verona et al.2015), assim sendo a desnutrição pode ser uma das causas de dependência da VM (Nemer e Barbas 2011).

Embora este não seja o objetivo principal do estudo, foi realizada a análise do diagnóstico nutricional entre os pacientes do GA que tiveram falha e sucesso na extubação, e os resultados não apresentaram diferenças significativas, o que pode ser justificado pela pequena amostra do estudo. A desnutrição pode interferir diretamente na Pimáx além de ser um fator importante no prognóstico do paciente HIV, logo sugere-se que mais trabalhos sejam realizados com um número maior de pacientes para avaliar o impacto da desnutrição na musculatura respiratória e na capacidade pulmonar as PVHA.

Pacientes do GA apresentaram um maior número de dias de internação na UTI quando comparados com o GB ($p=0,004$). Os pacientes do GA que apresentaram falência no desmame permaneceram mais tempo na UTI quando comparados aos que obtiveram sucesso ($p\leq 0,001$); estes também apresentaram um tempo maior de dias em VM ($p= 0,050$), dado extremamente relevante, visto que Foo et al.(2012) relataram em seu estudo que o tempo de internação em UTI está fortemente associado a mortalidade intra-hospitalar em PVHA. Acredita-se que isso possa ser atribuído à gravidade dos pacientes, possíveis coinfeções, estado nutricional e desequilíbrio muscular presentes nesta população.

No presente estudo, pudemos observar uma correlação estatisticamente significativa entre CV (carga viral) e Pimáx ($p= 0,003$). Uma pesquisa realizada por Schrack et al. (2016), onde foram realizadas medidas de força de preensão palmar em 1.552 homens ≥ 50 anos, portadores de HIV, indicou que uma carga viral mais alta está relacionada com um declínio de força, revelando um risco 70% maior destes pacientes desenvolverem fraqueza muscular. Isso contribui para uma fraqueza acelerada e uma diminuição na expectativa e na qualidade de vida, porém esse estudo não foi realizado em pacientes hospitalizados.

Admite-se que o impacto da internação possa potencializar ainda mais o risco de fraqueza e declínio funcional nessa população, contribuindo para um déficit ainda maior na força e na resistência muscular, o que pode ser justificado pelo fato destes pacientes estarem mais susceptíveis às infecções oportunistas e, na maioria das vezes, apresentarem um déficit nutricional importante.

Também foi observada uma correlação significativa entre CD4 e Pimáx ($p=0,044$). Pathak et al. (2012) relacionaram a contagem de células CD4 ao tempo de desmame, sugerindo que, com o aumento do CD4, o tempo de VM diminuiria, porém, em nosso trabalho, essa correlação não foi confirmada.

Apesar de refletirem a situação observada, as limitações pertinentes a este estudo foi à amostra relativamente pequena. Pesquisas com populações maiores são válidas, a fim de se obter melhores resultados para a comparação e melhor compreensão do problema.

8 CONCLUSÃO

- Os índices preditivos de desmame ventilatório estudados apresentaram comportamentos semelhantes entre os grupos; contudo, não foram suficientes para discriminar a chance de sucesso ou falha de extubação nas PVHA.
- A força muscular inspiratória avaliada por meio da Pimáx possui papel relevante no processo de desmame nas PVHA.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anjos CF, Schettino GP, Park M, Souza VERSUS, Scalabrini NA. A randomized trial of noninvasive positive end expiratory pressure in patients with acquired immune deficiency syndrome and hypoxemic respiratory failure. *Respir Care* 2012;57(2):211-220.

Barbas CV, Ísola AM, Farias AM, Cavalcante AB, Gama AM, Duarte AC et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. *Rev. bras. ter. intensiva* vol.26 no.3 São Paulo July/Sept. 2014.

Beck JM, Rosen MJ, Peavy HH. Pulmonary complications of HIV Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;20-6

Benito N, Moreno A, Miro AJ, Torres A . Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J* 2012; 39: 730–745.

Bien US, Souza GF, Campos ES, Carvalho EF, Fernandes MG, Santoro I, Costa D et al. Maximum inspiratory pressure and rapid shallow breathing index as predictors of successful ventilator weaning. *J. Phys. Ther. Sci.* 2015; 27: 3723–3727.

Bissett B, Leditschke IA, Neeman T, Boots R, Paratz J. Weaned but weary: One third of adult intensive care patients mechanically ventilated for 7 days or more have impaired inspiratory muscle endurance after successful weaning. *Heart Lung*. 2015; Jan-Feb;44 (1):15-20

Blackwood B, Alderdice F, Burns K, Cardwell C, Lavery G, O'Halloran P. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2011;342:c7237.

Chinnapaiyan S, Parira T, Dutta R, Agudelo M, Morris A, Nair M, Unwalla J. Hib Infects Bronchial Epithelium and Suppresses Components of the Mucociliary Clearance Apparatus. *PLOS ONE* 2017; Jan:1-18.

Costa CH. Infecções pulmonares na aids. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2010;9(2):54-60

Damasceno MPCD, et al. Ventilação Mecânica no Brasil. Aspectos epidemiológicos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):219-228 .

Danaga AR, Gut AI, Antunes LC, Ferreira AL, Yamaguti FA, Christovan JC, Teixeira U et al. Avaliação no Desempenho diagnóstico e do valor de corte para o Índice de Respiração Rápida e Superficial na predição do insucesso da extubação. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):541-547.

De Palo V, Millstein B, Mayo P, Salzman SH, Rosen MJ. Outcome of intensive care in patients with HIV infection. *Chest* 1995;107:506-510.

Doffman SR, Miller RF. Interstitial Lung Disease in HIV. *Clin Chest Med* 34 (2013) 293–306.

Epstein SK. Etiology of extubation failure and the predictive value of the rapid shallow breathing index. *Am J. Respir Crit Care Med* 1995; 152:545-9.

Esteban A, Anzeto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE. et. al. Characteristics And outcomes in adults patients receiveing mechanical ventilation. A 28-day international study. *JAMA* 2002; 287:345-355.

Filteau S, PrayGod G, Kasonka L, Woodd S, Rehman AM, Chisenga M et al. Effects on mortality of a nutritional intervention for malnourished HIV-infected adults referred for antiretroviral therapy: a randomised controlled trial. *BMC Medicine*.2015; 13-17.

Foo H, Clezy K, Post JJ. The long-term outcome of HIV-infected patients after intensive care admission. *Int J STD AIDS*. 2012 Jun;23(6): 4-8

Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills E. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV*, Volume 2, Issue 10, October 2015; e406-e407.

Ganesan A, Masur H. Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Clin Chest Med* 2013; (34): 307–323

Goldwasser R, Farias A, Freitas EE, et al. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica – Desmame e Interrupção da Ventilação Mecânica - *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2007; 33, supl 2, 128 – 136.

Gomes NT, Silva RM - Pneumopatias em pacientes com HIV/Aids: estudo de 118 casos em um hospital de referência - *Pulmão RJ* 2008;17(2-4):62-69.

Gonçalves E, Lago A, Silva E, Almeida M, Filho A, Gastaldi C. How Mechanical Ventilation Measurement, Cutoff and Duration Affect Rapid Shallow Breathing Index Accuracy: A Randomized Trial. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):289-296

Hess DR, MacIntyre NR: Ventilator discontinuation: why are we still weaning? *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184: 392–394.

Hilbert G, Gruson D, Portel L, Vargas F, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud J. Airway occlusion pressure at 0.1 s (P0.1) after extubation: an early indicator of postextubation hypercapnic respiratory. insufficiency. *Intensive Care Med* 1998;24:1277-82.

Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir DV. Intensive Care of Patients with HIV Infection. *N Engl J Med* 2006;(2): 355

Jansen JM, Lopes AJ, Jansen U. Pneumonias no imunodeprimido. *Pulmão RJ*. 2009; Supl 2: S46-S58

Jerônimo FS, Alves GN, Cipriano GB, Vieira PJ, Chiappa AM, Chiappa GR. Factors associated with inspiratory muscle weakness in patients with HIV-1. *Braz J Infect Dis*. 2015; 19 (1):1-7

Karthika M, Enezi F, Pillai L, Arabi Y. Rapid shallow breathing index. *Ann Thorac Med*. 2016 Jul-Sep; 11(3): 167–176

Khoury M, Panos R, Ying J, K Almoosa. Value of the PaO₂:FiO₂ ratio and Rapid Shallow Breathing Index in predicting successful extubation in hypoxemic respiratory failure. *HEART & LUNG VOL*. 39, Nov/Dez, 2010

Koethe JR, Heimbürger DC, PrayGod G, Filteau S. From Wasting to Obesity: The Contribution of Nutritional Status to Immune Activation in HIV Infection. *Nutrition and Immune Activation in HIV*. *JID* 2016 (2) : 214

Leonardo C, Ilaria D, Vincenzo C, Giacomo V, Roberto M, Nicolo G, et al. Skeletal Muscle Toxicity in HIV-1-Infected Patients Treated with a Raltegravir-Containing Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. *AIDS Research and Human Retroviruses*. December 2014, 30(12): 1162-1169.

Lopes J, Jesus P, Machado T, Reis H. Preditores de Falha de Extubação em Unidade de terapia Intensiva. *Rev Pesq em Fisioterapia* 2016, Maio 6(2):179-188.

Mahul M, Jung B, Galia F, Molinari N, Jong A, Coisel Y. *Critical Care* 2016(20):346.

Marelich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;118(2):459-67.

Medrinal C, Prieur G, Frenoy E, Quesada A, Poncet A, Bonnevie T, et al. Respiratory weakness after mechanical ventilation is associated with one-year mortality - a prospective study. *Critical Care* 2016. 20:231.

Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico DST/AIDS. Brasília Ano IV, p. 16-19, 2015.

Morris A, Creasman J, Turner J, Luce JM, Wachter RM, Huang L. Intensive care of human immunodeficiency virus-infected patients during the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:262-267.

Murray JF .Epidemiology of human immunodeficiency virus- associated pulmonary diseases. Clin Chest Med 2013 (34): 165–179.

Nava S, Rubini F, Zanotti E, Ambrosino N, Bruschi C, Vitacca M, et al. Survival and prediction of successful ventilator weaning in COPD patients requiring mechanical ventilation for more than 21 days. Eur Respir J 1994;7:1645-52.

Nemer SN, Barbas CS, Caldeira JB, et al.: A new integrative weaning index of discontinuation from mechanical ventilation. Crit Care, 2009, 13:R152.

Nemer SN, Barbas CS, Caldeira JB, et al.: Evaluation of maximal inspiratory pressure, tracheal airway occlusion pressure, and its ratio in the weaning outcome. J Crit Care, 2009, 24: 441–446

Nemer SN, Barbas CS. Parâmetros preditivos para o desmame da ventilação mecânica. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2011(37):669-679.

Nickas G, Wachter RM. Outcomes of intensive care for patients with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 2000;160:541-547.

Nirappil FJ, Maheshwari A, Andrews J, Martin GS, Esper AM, Cribbs SK. Characteristics and Outcomes of HIV-1-infected Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Journal of critical care. 2015;30(1):60-64.

Passos A. Avaliação de parâmetros funcionais respiratórios em pacientes adultos infectados pelo HIV . 2011 . p 26,27 – Dissertação de Mestrado. Universidade estadual de Campinas, São Paulo 2011.

Pathak V, Rendon IS, Atrash S, Gagadam VP, Bhunia K, Mallampalli SP et al. Comparing Outcomes of HIV versus Non-HIV Patients Requiring Mechanical Ventilation. Clinical Medicine & Research .2012; 10 (2): 57-64.

Portillo K, Codina E, Casan P. Hypoxemia from multiple cause in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Broncopneumol. 2004 ; 40 (2):100-101.

Powell K, Davis JL, Morris AM, Chi A, Bensley MR, Huang L. Survival for patients with HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. Chest. 2008 135(1):11-17.

Rosen MJ, Mangala N. Critical care of immunocompromised patients: Human immunodeficiency virus. DO Critical Care Medicine. 2006(34): S245-S250.

Rothaar RC, Epstein SK. Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention. Curr Opin Crit Care. 2003;9(1):59-66.

Sakr Y, Kraudd A, Amaral CK, Neto R, Specht M, Reinhart K et al. Comparison of the performance of SAPS II, SAPS 3, APACHE II, and their

customized prognostic models in a surgical intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; (6): 798–803

Salavar R, Torres J, Lopes I, Varela S, Oviedo A, Chaves A, et al. Valor umbral Del índice f/Vt para predecir retiro exitoso de La ventilación mecânica em fumadores activos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2016;54(4) 414-20.

Savi A, Teixeira C, Silva JM, Borges LG, Pereira PA, Pinto KB et al. Weaning predictors do not predict extubation failure in simple-to-wean patients. *Journal of Critical Care*. 2012 (27):221.e1-221.e8.

Scheinhorn DJ, Hassenpflug M, Artinian BM, LaBree L, Catlin JL. Predictors of weaning after 6 weeks of mechanical ventilation. *Chest* 1995;107:500-5.

Schulz L, Nagaraja H, Rague N, Drake J, Diaz T. Respiratory muscle dysfunction associated with human immunodeficiency virus infection. 1997. *Am J Resp Crit Care Med*(155), 1080-1084.

Shanely RA, Van Gammeren D, Deruisseau KC, et al. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):994–9.

Silva AM, Miranda DC, Machado AJ, Yoshida L, Feltrim MI. Comparação entre os métodos de desmame PSV e Tubo t da ventilação mecânica prolongada em pacientes com insuficiência cardíaca. *Rev Bras Fisioter*. 2010;14(Supl 1): 103

Soeiro AM, Hovnanian AL, Parra ER, Canzian M, Capelozzi VL. Post-mortem histological pulmonary analysis in patients with HIV/AIDS. *Clinics (São Paulo)* 2008;63(4):497-502.

Souza LC, da Silva CT, Jr, Almeida JR, et al. : Comparison of maximal inspiratory pressure, tracheal airway occlusion pressure, and its ratio in the prediction of weaning outcome: impact of the use of a digital vacuumeter and the unidirectional valve. *Respir Care*, 2012, 57: 1285–1290

Tallo FS, Sandre VL, Lopes RD, Simone SV, Lopes AC. Weaning from mechanical ventilation: approach for the internist *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014 jan-mar;12(1):57-63.

Tan DH, Walmsley SL . Management of Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus Requiring Admission to the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 29 (2013) 603–620.

Teixeira SN, Osaku EF, Costa CR, Toccolini BF, Costa NL, Cândia MF et al. Comparison of Proportional Assist Ventilation Plus, T-Tube Ventilation, and Pressure Support Ventilation as Spontaneous Breathing Trials for Extubation: A Randomized Study .*Respiratory Care* November 1, 2015 vol. 60 no. 11 1527-1535.

Turtle L, Vyakernam R, Johansson AM, Nelson MR, Soni R. Intensive Care Usage by HIV-Positive Patients in the HAART Era .Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases Volume 2011, Article ID 847835, 5 pages.

UNAIDS. Global AIDS Update – 2016. UN Joint Programme on HIV/AIDS. Junho 2016.

Verona C, Hackenhaar FS, Teixeira C, Medeiros, Alabarse PV, Salomon TB et al. Blood markers of oxidative stress predict weaning failure from mechanical ventilation. J. Cell. Mol. Med. 2015;(19): 1253-1261.

Wang T, Zhang L, Luo K, et al. Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulmonary Medicine. 2016;16(1):129.

Yang LK, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. The new England Journal of Medicine. 1991;324:1445-1450.

PARÂMETROS PRÉ T.R.E	VALORES
FC	
PARÂMETROS PRÉ T.R.E	
SPO2	
FR	
VM	
VC	
IRRS	
REL PAO2/FIO2	
PIMÁX	
PIMÁX PREDITA	
PH	
PO2	
PCO2	
HCO3	
BE	
SPO2	
HB/Ht	
NA	
MG	
K	
BH	
RX	

Falhou no TRE	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	Se sim, por quê?
Tempo total de TER		
Houve necessidade de reintubação	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	Se sim, por quê?
Houve necessidade de VNI	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	

Anexo 2. Parecer de aprovação do CEP

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA
EMÍLIO RIBAS - IIER



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ÍNDICES PREDITIVOS DE DESMAME VENTILATÓRIO NOS PACIENTES PORTADORES DE HIV/AIDS

Pesquisador: GRAZIELA ULTRAMARI DE LIMA DOMINGUES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 33455114.4.0000.0061

Instituição Proponente: Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 757.788

Data da Relatoria: 20/08/2014

Apresentação do Projeto:

Muitos estudos demonstram que os protocolos de desmame aplicados na Unidade de Terapia Intensiva, reduzem o tempo de ventilação mecânica e tempo de Internação. As técnicas e modos de desmame, bem como os Índices preditivos são constantemente revisados em revistas especializadas; porém, faltam maiores informações em pacientes portadores de HIV, relacionados ao sucesso ou falha da retirada da ventilação mecânica dos mesmos.

Este estudo tem como justificativa mapear os Índices preditivos de desmame da ventilação mecânica: IRRS (Índice de respiração rápida e superficial), relação PO₂/FIO₂ e P_{imáx} (pressão inspiratória máxima). É um estudo prospectivo realizado na UTI do I.I.E.R. no período de Setembro de 2014 a Setembro de 2015, com indivíduos maiores de 18 anos de ambos os gêneros, portadores de doenças infecto contagiosas, sob intubação orotraqueal, fazendo uso de ventilação mecânica por mais ou igual 24 horas, internados na UTI do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, que preencham os critérios para desmame ventilatório e que preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Serão divididos em 2 grupos: 50 com diagnóstico de HIV conforme a definição pelo Ministério da Saúde e 50 não-HIV. Os grupos serão equivalentes e classificados de acordo com o critério de

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 165
Bairro: Cerqueira César CEP: 01.246-000
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3896-1408 Fax: (11)3896-1408 E-mail: comiteeca@emilioribas.sp.gov.br

Continuação do Parecer: 757.760

gravidade (APACHE II - que é um sistema médico de classificação que determina os índices de gravidade de um paciente internado em uma Unidade de Terapia Intensiva).

Os pacientes serão submetidos a um Teste de respiração espontânea (TRE), os dados serão colhidos em uma ficha (anexo); após o término da coleta de dados, as informações serão tabuladas em programas de Informática como o excel para posterior cálculos e comparações estatísticas.

O critério de exclusão: Pacientes traqueostomizados.

Objetivo da Pesquisa:

Avallar se relação Pao2/FIO2, IRRS (Índice de respiração rápida e superficial) e Pimáx (Pressão Inspiratória máxima) são índices preditores de desmame eficientes para avallar a retirada da ventilação mecânica e se existe diferença destes índices em pacientes portadores de HIV e não HIV.

Avallar também se estes índices podem ser associados a falha ou sucesso de extubação nestes pacientes;

Análise comparativa se os índices preditores de desmame foram eficientes para prever extubação dos pacientes HIV/AIDS;

Avallar se os índices estavam associados a falha ou sucesso do desmame ventilatório.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

São mínimos. O paciente poderá apresentar-se ansioso ou agitado com a aplicação do teste de respiração espontânea e com cálculos dos índices preditivos.

Benefícios:

Não existem benefícios diretos para o participante. Trata-se de um estudo que ao final poderá ajudar a compreender e manejar de forma adequada o desmame em pacientes portadores de doenças infecto contagiosas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

vide conclusões

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE foi adequado

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências do parecer anterior foram atendidas.

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 165
Bairro: Cerqueira César CEP: 01.248-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3896-1406 Fax: (11)3896-1406 E-mail: comiteetica@emilioribas.sp.gov.br

Continuação do Parecer: 757.766

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 20 de Agosto de 2014

Assinado por:

Vilma Borba Leandro Ferreira Jardim
(Coordenador)

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 185
Bairro: Cerqueira César CEP: 01.248-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3896-1406 Fax: (11)3896-1406 E-mail: comitecia@emilioribas.sp.gov.br

Anexo 3. TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa:

Índice preditivo de desmame ventilatório nos pacientes portadores de doenças infecto contagiosas e HIV/AIDS, que tem como objetivo avaliar o desmame (retirada do ventilador mecânico e do tubo orotraqueal) destes pacientes utilizando cálculos que podem ajudar a avaliar se o paciente está pronto ou não para este procedimento.

O procedimento da coleta de dados será da seguinte forma:

Os pacientes maiores de 18 anos, que estiverem por mais de 24 horas respirando com ajuda do aparelho (ventilador mecânico) podem fazer parte da pesquisa, quando ele estiver pronto para o desmame (retirada do ventilador mecânico e do tubo orotraqueal), será realizado um teste para saber se ele vai conseguir respirar sozinho, antes de passar por este teste colheremos alguns dados como : quantidade de ar que entra e sai dos pulmões, frequência respiratória , dados da gasometria arterial (coleta de sangue que é realizada de rotina na UTI para todos os pacientes) e força dos músculos respiratórios, se o paciente conseguir respirar sozinho por um período entre 30 e 60 minutos , ele será extubado (retirado do aparelho e do tubo).

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: Existe um desconforto e risco mínimo para o paciente que se submeter a pesquisa, devido ao exame de gasometria arterial, onde é realizada uma picada para punção do sangue ; porém , essa coleta é feita rotineiramente na UTI para todos os pacientes, este poderá se sentir ansioso ou agitado durante o teste para respirar sozinho, mas este procedimento também faz parte da rotina da UTI para todos que estão respirando com a ajuda do aparelho.

Não existe benefícios direto para o participante.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa diante de qualquer dúvida que venha a surgir, também é livre para recusar a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento.

A sua participação é voluntária e a recusa em não irá acarretar qualquer penalidade ou prejuízo para tratamentos na instituição.

A pesquisadora irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, os resultados serão avaliados em conjunto com os dos demais voluntários, e não será divulgada a identificação de nenhum paciente .

A pesquisadora tem o compromisso de utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A participação no estudo não acarretará custos para você e não estará disponível nenhuma compensação financeira.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE: Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim desejar. A pesquisadora me explicou de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei procurar pela pesquisadora Graziela Domingues no telefone (11) 3896-1379 ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, sito à Av. Dr. Arnaldo, 165, Cerqueira César – São Paulo, SP; telefone (11) 3896-1206.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Anexo 4 - Protocolo de desmame

