CAMILA MAXIMO DIAS

**Análise da variabilidade da frequência cardíaca como preditora
de falha/sucesso da extubação traqueal em pediatria**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Werther Brunow de Carvalho

São Paulo

2019

CAMILA MAXIMO DIAS

**Análise da variabilidade da frequência cardíaca como preditora
de falha/sucesso da extubação traqueal em pediatria**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Werther Brunow de Carvalho

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dias, Camila Maximo

Análise da variabilidade da frequência cardíaca
como preditora de falha/sucesso da extubação
traqueal em pediatria / Camila Maximo Dias. -- São
Paulo, 2019.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Werther Brunow de Carvalho.

Descritores: 1.Desmame 2.Extubação 3.Teste de
respiração espontânea 4.Variabilidade da frequência
cardíaca 5.CO2 exalado 6.Pediatria 7.Criança

USP/FM/DBD-382/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico essa Tese de Mestrado, primeiramente, a Deus e aos espíritos de Luz, que permitiram que este sonho fosse realizado.

Dedico a minha família que sempre esteve ao meu lado em minha trajetória e decisões.

Dedico também à Professora Dra. Cíntia Johnston, que mais que minha co-orientadora desta tese, é uma grande amiga e profissional, a qual tenho muita admiração e que me deu todos os subsídios para a construção desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e aos espíritos de Luz que me concederam a oportunidade de exercer o meu trabalho em auxílio ao próximo.

Aos meus pais Carlos e Cristina que sempre acreditaram em mim e nos meus sonhos, entenderam as minhas ausências e momentos de loucura sempre com um sorriso no rosto e me deram colo quando precisei.

Ao meu irmão Lucas, minha cunhada Érika e todos da minha família por compreenderem minhas ausências e reclamações, além de me ensinarem o que é amor fraternal e a importância do convívio em família.

Às minhas amigas Carla, Maisi, Josiane por toda a ajuda de sempre. Às minhas amigas de longa data Roberta, Carina, Natalie, Marcela e Izabela por entenderem meu afastamento (mesmo estando perto do coração).

Ao meu orientador Dr. Werther Brunow de Carvalho por ter aceitado meu projeto e permitido que o meu sonho fosse possível e realizado.

À minha co-orientadora, amiga e “fada madrinha” Cintia Johnston por simplesmente tudo que fez e faz por mim, tanto do lado profissional quanto pessoal. Faltam palavras para descrever o carinho, a atenção e a paciência desvelados a mim durante todo o percurso.

Ao Dr. Artur Figueiredo Delgado por aceitar e permitir que o projeto fosse realizado na UTI a qual coordena, além de me ajudar com as questões científicas.

Às equipes da UTI Pediátrica do ICrHCFMUSP, em especial a de Fisioterapia e a Ana Lúcia Lahoz por estarem sempre dispostos a ajudar, além permitirem as coletas de dados deste estudo.

Às secretárias Mônica Souza, Helen e Rosângela por sanarem todas as minhas dúvidas quanto aos papéis, datas e processos burocráticos pareciam infindáveis.

E finalmente, minha gratidão a todos os pacientes e suas famílias que confiaram seus dados a mim e permitiram as coletas. Que este estudo possa melhorar a assistência fisioterapêutica para vocês.

“Deus nos concede, a cada dia, uma página de vida nova no livro do tempo. Aquilo que colocarmos nela, corre por nossa conta.”

Francisco Cândido Xavier

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

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

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

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals*

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Desmame Ventilatório do Suporte Ventilatório Invasivo.....	3
1.1.1. Modalidade de Desmame Ventilatório.....	4
1.1.2. Fatores de Risco para a Falha do Desmame Ventilatório.....	6
1.2. Teste de Respiração Espontânea (TRE): Métodos e Modalidades	10
1.2.1. Determinantes da Falha/Sucesso do TRE.....	11
1.3. Índices Preditivos do Desmame Ventilatório e da Extubação	
Traqueal em Pediatria.....	12
1.4. Avaliação dos Sinais Vitais e suas Correlações com a Falha/	
Sucesso do Desmame Ventilatório e da Extubação Traqueal.....	15
1.5. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).....	16
1.6. CO ₂ Exalado e suas Correlações com a Falha/Sucesso do	
Desmame Ventilatório, do TRE e da Extubação Traqueal.....	20
2. JUSTIFICATIVA.....	26
3. HIPÓTESE.....	28
4. OBJETIVOS.....	30
4.1. Objetivo Geral.....	31
4.2. Objetivos Específicos.....	31
5. MÉTODOS.....	32
5.1. Delineamento do Estudo.....	33
5.2. Local do Estudo.....	33
5.3. Amostra.....	33

5.3.1. Seleção dos Sujeitos da Pesquisa.....	33
5.3.2. Critérios de Inclusão.....	34
5.3.3. Critérios de Exclusão.....	35
5.3.4. Tamanho da Amostra.....	35
5.4. Método.....	36
5.4.1. Aplicação do TRE e seus Parâmetros Ventilatórios.....	36
5.4.2. Mensuração e Registro da PAM e da FC Antes, Durante e Após o TRE.....	38
5.4.3. Mensuração e Registro do CO ₂ Exalado Antes, Durante e Após o TRE.....	39
5.4.4. Aferição e Análise da VFC.....	40
5.4.5. Critérios de Interrupção do Protocolo do Estudo.....	41
5.5. Materiais e Equipamentos.....	41
5.6. Coleta e Processamento dos Dados.....	44
5.7. Análise Estatística.....	44
5.8. Aspectos Éticos.....	45
6. RESULTADOS.....	47
7. DISCUSSÃO.....	57
8. CONCLUSÕES.....	67
9. ANEXOS.....	69
10. REFERÊNCIAS.....	83

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A/ C	Assisto/controlado
aEEG	Eletroencefalograma de amplitude integrada
Bi-Bipap	Pressão positiva em dois níveis
BVA	Bronquiolite viral aguda
CAPESQ	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	Centímetros
CO ₂	Dióxido de carbono
CPAP	Pressão positiva contínua em vias aéreas
CROP	Índice de complacência dinâmica, frequência respiratória, gradiente alvéolo/ arterial de oxigênio e da pressão inspiratória máxima
EEG	Equações de estimação generalizadas
EOT	Extubação orotraqueal
FC	Frequência cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FR	Frequência respiratória
HCFMUSP	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HF	<i>High frequency</i>
ICr	Instituto da Criança

Intervalos R-R	Intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos
IOT	Intubação orotraqueal
IPT	Índice pressão-tempo
IRRS	Índice de respiração rápida e superficial
ISD	Índice simplificado de desmame
ITT	Índice tensão-tempo
IVA	Insuficiência ventilatória aguda
KS	<i>Kolmogorov smirnov</i>
LF	<i>Low frequency</i>
MAP	Pressão média de vias aéreas
Mean H-R	Média da frequência cardíaca
Mean R-R	Média do intervalo R-R
NAVA	Assistência ventilatória ajustada neurologicamente
O ₂	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PACO ₂	Pressão alveolar de dióxido de carbono
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PAV	Ventilação por suporte adaptativo
PCR	Proteína C reativa
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
PeMáx	Pressão expiratória máxima
PetCO ₂	Dióxido de carbono exalado
PIM	<i>Pediatric index of mortality</i>

PiMáx	Pressão inspiratória máxima
pNN50	Porcentagem de intervalos RR normais que diferem em mais de 50 milissegundos do seu adjacente
PPi	Pressão positiva inspiratória
PRISM	<i>Pediatric risk of mortality</i>
PS	Pressão de suporte
PSV	Ventilação por pressão de suporte
Relação V/Q	Relação ventilação/ perfusão
RMSSD	Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido prematuro
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SIMV + PS	Ventilação mandatória intermitente sincronizada com pressão de suporte
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SpO ₂	Saturação de pulso de oxigênio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCV	Tempo total do ciclo ventilatório
Te	Tempo expiratório
Ti	Tempo inspiratório
TIE	Tomografia por impedância elétrica
TRE	Teste de respiração espontânea

ULF *Ultra low frequency*

UTI Unidade de terapia intensiva

UTIN Unidade de terapia intensiva neonatal

UTIP Unidade de terapia intensiva pediátrica

VC Volume corrente

VFC Variabilidade da frequência cardíaca

VLf *Very low frequency*

VNI Ventilação não invasiva

VPM Ventilação pulmonar mecânica

WAVE *Weaning and variability evaluation*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Condução do processo de desmame ventilatório e extubação traqueal em pediatria.....	9
Figura 2 -	As quatro fases da curva da capnografia volumétrica.....	23
Figura 3 -	Os dois tipos de capnógrafos; a esquerda, modelo <i>mainstream</i> ; a direita, <i>sidestream</i>	25
Figura 4 -	Criança de dois anos de idade intubada, em VM invasiva com monitoração da VFC por meio do eletrodo do Polar® e do CO ₂ exalado por meio da capnografia volumétrica.....	37
Figura 5 -	Demonstração do local de posicionamento do sensor de CO ₂ exalado.....	39
Figura 6 -	Materiais e Equipamentos Polar V800®.....	42
Figura 7 -	Lactente submetido ao TRE sendo monitorado pelo Polar V800®.....	42
Figura 8-	Análise das variáveis da VFC pelo <i>software Kubios HRV Standart®</i>	43

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Curva ROC do CO ₂ exalado aos 15 minutos de TRE como preditor de falha da extubação traqueal em pediatria.....	56
-------------------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Exemplos clínicos nos quais o CO ₂ exalado está diminuído.....	21
Tabela 2-	Aumento de PetCO ₂	22
Tabela 3-	Descrição das características demográficas dos pacientes avaliados.....	49
Tabela 4-	Variáveis da VPM durante o TRE.....	50
Tabela 5-	Descrição dos parâmetros da VFC segundo falha/sucesso de extubação e resultados dos testes comparativos.....	51
Tabela 6-	Descrição das características demográficas dos pacientes com diagnóstico principal “doença respiratória”	52
Tabela 7-	Variáveis da VPM durante o TRE.....	53
Tabela 8-	Descrição dos parâmetros de VFC comparando os grupos falha/sucesso da extubação dos pacientes com diagnóstico “doença respiratória”.....	54
Tabela 9-	Comparação dos grupos falha versus sucesso da extubação cinco (05) minutos antes do TRE.....	55
Tabela 10-	Comparação dos grupos falha versus sucesso da extubação 15 minutos durante o TRE.....	55

Resumo

Dias CM. *Análise da variabilidade da frequência cardíaca como preditora de falha/sucesso da extubação traqueal em pediatria* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A ventilação pulmonar mecânica (VPM) invasiva é um método de suporte ventilatório frequentemente utilizado nas Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. O desmame ventilatório é o processo de redução gradual dos parâmetros VPM; a extubação traqueal se refere à retirada da cânula intratraqueal do paciente; o teste de respiração espontânea (TRE) avalia a capacidade do paciente em manter a respiração espontânea (ainda intubado) com parâmetros ventilatórios mínimos. Vários preditores de falha/sucesso do desmame ventilatório e da extubação traqueal foram estudados na população pediátrica, apresentando moderada a alta sensibilidade e especificidade, tais como a PiMax, o índice tensão-tempo e o índice pressão-tempo. Sendo todos eles um retrato do momento em que forem aferidos. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um indicador de atividade autonômica que regula a circulação e está associado a diferentes situações clínicas. Ela pode ser monitorada de forma contínua durante todo o processo de desmame ventilatório, TRE e extubação traqueal. Ela ainda não foi estudada como preditora de falha/sucesso do desmame ventilatório e/ou da extubação traqueal em pediatria, porém mostrou-se de moderada a alta sensibilidade/especificidade em pacientes recém-nascidos (a termo e pré-termo) e em pacientes adultos em suporte ventilatório. **Objetivo:** O objetivo principal deste estudo foi verificar se a VFC é preditora de falha/ sucesso do desmame ventilatório e da extubação traqueal em pediatria. Dentre os objetivos secundários, pretendeu-se identificar outros fatores preditivos de falha/ sucesso do desmame/extubação da amostra, tais como as características demográficas, prognóstico clínico (PIM2), parâmetros e tempo do TRE, sinais vitais e CO₂ exalado, assim como traçar pontos de corte de maior sensibilidade e especificidade para as variáveis com significância estatística. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, transversal e observacional no qual foram incluídos os pacientes com um mês de vida a 18 anos de idade que foram admitidos na UTI Pediátrica do ICr-HCFMUSP no período de novembro de 2017 a julho de 2018 e submetidos à VPM invasiva. Aqueles elegíveis para o TRE foram avaliados em oito momentos (desde 5 min antes do TRE até 30 min após o mesmo) quanto aos sinais vitais (FR, FC, SpO₂ e PAM), CO₂ exalado e variáveis da VFC. Foi considerada falha do desmame ventilatório nos casos em que houve interrupção do TRE e necessidade de retornar aos parâmetros ventilatórios aplicados antes do mesmo; considerado falha da extubação quando houve necessidade de reintubação em até 48 horas após a extubação traqueal. **Análise estatística:** utilizado para as variáveis paramétricas o teste t de Student com resultados apresentados em média e desvio padrão; para as variáveis não paramétricas, o teste qui-quadrado de Fisher com resultados em mediana com mínimo e máximo ou, em mediana com intervalos interquartis 25%-75%. A análise complexa comparando os grupos falha versus sucesso da extubação traqueal foi realizada pelas equações de estimação generalizadas (EEG) com distribuição binomial e função de ligação logito, supondo matriz de correlações autorregressiva de primeira ordem entre as tentativas. Para as variáveis com significância estatística foi elaborada a curva ROC com sua sensibilidade/especificidade como preditoras de falha da extubação traqueal. Considerado estatisticamente significativo quando $p \leq 0,05$. **Resultados:** Foram 55 pacientes elegíveis para o estudo, perfazendo 43 TRE de 36 pacientes. A mediana da idade foi 17 (2-216) meses; gênero feminino/ masculino 16/20; o diagnóstico principal foi o de doenças

respiratórias: 47,2% (17 casos); mediana do tempo de VPM: 5 (1-64) dias. Não houve diferenças estatísticas em relação às variáveis da VFC, mesmo quando analisado o subgrupo “doenças respiratórias”. Quando analisados os sinais vitais antes, durante e após o TRE no grupo com doença respiratória observou-se significância estatisticamente significativa para o CO₂ exalado aos 15 minutos de TRE ($p < 0,001$) e para a PAM aos cinco minutos antes do TRE ($p < 0,001$). A curva ROC demonstrou moderada sensibilidade (58,3%) e especificidade (62,5%) quando CO₂ exalado $\geq 34,5$ mmHg como preditor de falha da extubação traqueal da amostra de crianças com diagnóstico de base doença respiratória. **Conclusões:** A VFC não foi preditora de falha/sucesso do desmame ventilatório/extubação traqueal tanto na análise da amostra total quanto das crianças com doença de base respiratória. No subgrupo com diagnóstico principal de doença respiratória, identificou-se como preditor de falha da extubação o CO₂ exalado aos quinze minutos de TRE e com preditor da falha do desmame ventilatório, a PAM avaliada cinco minutos antes do TRE.

Descritores: Desmame; Extubação; Teste de respiração espontânea; Variabilidade da frequência cardíaca; CO₂ exalado; Pediatria; Criança.

Abstract

Dias CM. *Analysis of heart rate variability as a predictor of failure / success of tracheal extubation in pediatrics* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction: Invasive mechanical ventilation (IMV) is a method of ventilatory support frequently used in Pediatric Intensive Care Units. Ventilatory weaning is the process of gradually reducing the IMV parameters; Tracheal extubation refers to the removal of the patient's intratracheal tube; The spontaneous breathing test (SBT) assesses the patient's ability to maintain spontaneous breathing (still intubated) with minimal ventilatory parameters. Several predictors of failure / success of ventilatory weaning and tracheal extubation were studied in the pediatric population, with moderate to high sensitivity and specificity, such as PiMax, stress-time index and pressure-time index. All of them being a picture of the moment they are measured. Heart rate variability (HRV) is an indicator of autonomic activity that regulates circulation and is associated with different clinical situations. It can be continuously monitored throughout the process of ventilatory weaning, SBT and tracheal extubation. It has not been studied as a predictor of failure / success of ventilatory weaning and / or tracheal extubation in pediatrics, but has been shown to be moderately to highly sensitive / specific in newborn patients (term and preterm) and in adults patients on ventilatory support. **Objective:** The main objective of this study was to verify that HRV is a predictor of failure/ success of ventilatory weaning and tracheal extubation in pediatrics. Among the secondary objectives, it was intended to identify other predictors of failure/ success of weaning/ extubation of the sample, such as demographic characteristics, clinical prognosis (PIM2), parameters and time of SBT, vital signs and exhaled CO₂, as well as tracing cutoff points of higher sensitivity and specificity for variables with statistical significance. **Methods:** This was a prospective, cross-sectional, observational clinical study that included 18-month-old patients admitted to the ICr-HCFMUSP PICU from November 2017 to July 2018 and submitted to IMV. Those eligible for SBT were evaluated at eight times (from 5 min before SBT to 30 min after it) for vital signs (RR, HR, SpO₂ and mean arterial blood pressure - MAP), exhaled CO₂ and HRV variables. Failure of ventilatory weaning was considered in cases where there was interruption of SBT and need to return to the ventilatory parameters applied before it; Extubation failure was considered when reintubation was required within 48 hours after tracheal extubation. Statistical analysis: Student's t-test was used for parametric variables, with results presented as mean and standard deviation; for nonparametric variables, Fisher's chi-square test with results in median with minimum and maximum or in median with interquartile ranges 25% -75%. The complex analysis comparing the failure versus success groups of tracheal extubation was performed by the generalized estimation equations (GEE) with binomial distribution and logit binding function, assuming first order autoregressive correlation matrix between attempts. For the variables with statistical significance, the ROC curve was elaborated with its sensitivity/ specificity as predictors of tracheal extubation failure. Considered statistically significant when $p \leq 0.05$. **Results:** There were 55 patients eligible for the study, totaling 43 SBT from 36 patients. The median age was 17 (2-216) months; female / male gender 16/20; The main diagnosis was respiratory diseases: 47.2% (17 cases); median IMV time: 5 (1-64) days. There were no statistical differences regarding HRV variables, even when analyzing the subgroup "respiratory diseases".

When vital signs were analyzed before, during and after SBT in the group with respiratory disease, a statistically significant significance was observed for exhaled CO₂ at 15 minutes of SBT ($p < 0.001$) and for MAP at five minutes before SBT ($p < 0.001$). The ROC curve showed moderate sensitivity (58.3%) and specificity (62.5%) when exhaled CO₂ $\geq$ 34.5 mmHg as a predictor of tracheal extubation failure in the sample of children diagnosed with respiratory disease. **Conclusions:** HRV was not a predictor of failure / success of ventilatory weaning / tracheal extubation in the analysis of the total sample and of children with respiratory disease. In the subgroup with the main diagnosis of respiratory disease, the predictor of extubation failure was the exhaled CO₂ at 15 minutes of SBT and the predictor of ventilatory weaning failure, the MAP evaluated five minutes before the SBT.

Descriptors: Weaning; Airway extubation; Spontaneous breathing test; Heart rate variability; Exhaled CO₂; Pediatrics; Child.

1. INTRODUÇÃO

A respiração é uma das bases fundamentais da vida humana, necessária para a sobrevivência e está relacionada ao mecanismo intrínseco da interação entre os sistemas respiratório, cardiovascular e o sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP)^{1,2}. A insuficiência ventilatória aguda (IVA) é a incapacidade de manter as trocas efetivas de oxigênio (O₂) e gás carbônico (CO₂), sendo que a mesma pode ser subdividida em IVA leve, moderada ou grave^{3,4}.

A VPM é um método de suporte ventilatório que pode ser aplicado de forma invasiva, em situações clínicas que cursam com IVA grave ou, de forma não invasiva (VNI) para pacientes com IVA leve a moderada¹. A VPM invasiva está relacionada a custos elevados e a riscos potenciais, tais como o desenvolvimento de pneumonias associadas aos cuidados respiratórios, as síndromes de escape de ar (exemplo: pneumotórax), as alterações hemodinâmicas, a diminuição de força e da resistência da musculatura respiratória e o aumento do tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP)^{3,5,6,7,8}.

A falha do desmame ventilatório em UTIP ocorre em aproximadamente 20%⁹ dos pacientes e a falha da extubação varia entre 15% e 20% em crianças e de 22% a 28% em recém-nascidos prematuros (RNPT)¹⁰⁻¹². Estudos prévios^{13,14} que avaliaram a PiMáx (pressão inspiratória máxima) e PeMáx (pressão expiratória máxima), os quais apresentam relação direta com a força da musculatura respiratória, demonstraram que pacientes em pós-operatório cardíaco e com diagnóstico clínico de bronquiolite aguda grave apresentaram maior risco de falha do desmame e da extubação quando apresentaram PiMáx e PeMáx em valores abaixo do predito para a faixa etária^{13,14}.

Para o início do processo de desmame ventilatório assim como para a extubação também deve ser avaliado o nível de consciência por meio da Escala de Coma de *Glasgow* e o nível de sedação. Este último pode ser avaliado por diversas escalas/escores, dentre eles, destacam-se a Escala de Sedação *Comfort* e a Escala de *Ramsay* devido a sua facilidade de aplicação e baixo custo^{15,16}. Os escores prognósticos, como o PIM 1 e PIM 2 (*Pediatric Index of Mortality*) e o PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*), são baseados em variáveis clínicas e/ou laboratoriais para predizer a gravidade do caso clínico, também devem ser considerados nestes processos¹⁷.

1.1. Desmame Ventilatório do Suporte Ventilatório Invasivo

O desmame ventilatório é uma fase do processo da VPM que deve ser iniciado, quando possível clinicamente, em 24 horas após intubação orotraqueal (IOT) do paciente¹⁸⁻²⁰. Esta fase, geralmente, ocupa em torno de 40% a 50% do tempo total de suporte ventilatório invasivo^{21,22}.

O desmame ventilatório é classificado em desmame simples, difícil e prolongado. Definições: desmame simples refere-se a quando os pacientes são extubados com sucesso na primeira tentativa do Teste de Respiração Espontânea (TRE); desmame difícil refere-se a pacientes que falharam no desmame inicial e necessitaram de até três TRE ou, um período de sete dias após o primeiro TRE para obter sucesso no desmame; desmame prolongado refere-se quando ocorre falha em pelo menos três tentativas de TRE ou, necessidade de um período maior de sete dias até a extubação traqueal do paciente²³.

A fisiopatologia da falha do desmame ventilatório é complexa e envolve a interação entre: a regulação dos SNC e SNP; a reserva cardiorrespiratória; fatores nutricionais; a capacidade musculoesquelética do indivíduo; o equilíbrio acidobásico, metabólico e hidroeletrólítico; aspectos do sono e ciclo circadiano; entre outros fatores correlacionados, como por exemplo, a doença de base que levou à necessidade de suporte ventilatório invasivo, as medicações utilizadas e o imobilismo no leito. Sendo necessária avaliação global do paciente antes, durante e após este processo^{19,24,25}.

1.1.1. Modalidade de Desmame Ventilatório

O uso precoce de modos ventilatórios que permitem a respiração espontânea, como a ventilação mecânica intermitente sincronizada associada à ventilação por pressão de suporte (SIMV+PS) e a ventilação por pressão de suporte (PSV), facilita o processo de desmame da VPM e a extubação traqueal. Estes modos ventilatórios são bem tolerados pela maioria dos pacientes na faixa etária pediátrica e permitem menor tempo de VPM e extubação traqueal precoce^{26,27}.

A modalidade ventilatória SIMV+PS é caracterizada por um número de ciclos ventilatórios fixos selecionados pelo operador no aparelho de VPM, que ocorre de forma sincronizada; a sua combinação com a PS permite que o paciente receba suporte ventilatório mínimo para superar a resistência imposta pela cânula intratraqueal. Caso a frequência respiratória (FR) do paciente seja maior do que a pré-selecionada no aparelho de VPM, ocorrerão respirações espontâneas com volume inspirado e expirado gerado pelo próprio paciente a

partir do fluxo contínuo fornecido pelo aparelho, mas com um nível de PS para vencer a resistência imposta pela cânula intratraqueal²⁸. Entretanto, esta modalidade de desmame ventilatório está cada vez mais em desuso devido ao aumento da frequência de episódios de assincronia paciente-aparelho de VPM e aumentar o tempo de VPM em pediatria²⁹.

Na modalidade ventilatória PSV o paciente recebe auxílio à respiração espontânea, sendo possível ao operador titular uma pressão positiva inspiratória (PPI) no aparelho de VPM. O nível de PPI é fixado de acordo com o diâmetro interno da cânula intratraqueal. Esta modalidade de VPM requer menos tempo de disponibilidade da equipe de saúde devido à precisão da monitoração e aos ciclos da respiração ser controlados pelo paciente, o qual reduz também a necessidade do uso de analgosedação. A principal desvantagem desta modalidade se refere ao fornecer um nível de ventilação incerta quando o paciente reduz de forma brusca a capacidade de respirar, sendo necessário principalmente na faixa etária pediátrica, o uso de FR de *back up* (em casos que o paciente não consiga atingir o mínimo de 2/3 da FR predita para a faixa etária) e alarmes de apneia (nos casos que cursem com a interrupção da respiração espontânea)^{28,30}.

Os modos automatizados de VPM, como a ventilação proporcional assistida à ventilação de suporte adaptativo (PAV) e a assistência ventilatória ajustada neurologicamente (NAVA) têm sido estudados também como modos de desmame ventilatório em pediatria. A ventilação com compensação automática da cânula intratraqueal tem sido estudada com o modo de desmame ventilatório e de realização do TRE²⁸. Mas, infelizmente os estudos apresentam amostras pequenas e heterogêneas e tanto a modalidade de

desmame ventilatório quanto a modalidade TRE permanece com resultados inconclusivos; portanto, não há superioridade entre elas quanto aos desfechos clínicos tempo de VPM, tempo de internação na UTIP e hospitalar e mortalidade¹².

A última revisão da *Cochrane Database Syst Reviews*, realizada por Jordan *et al* em 2016, aponta que na faixa etária neonatal o modo ventilatório assistido/controlado (A/C) é superior ao uso da SIMV + PS, o qual reduz o tempo do desmame ventilatório e do uso da VPM. Mas estes resultados ainda não foram estudados na faixa etária pediátrica³¹.

1.1.2. Fatores de Risco para a Falha do Desmame Ventilatório

Os pacientes internados em UTI podem apresentar alterações metabólicas, endócrinas, neurológicas, musculares e imunológicas, fatores que apresentam correlação com o aumento do tempo de desmame ventilatório^{3,18,24}. Sabe-se que aproximadamente 25% dos pacientes submetidos à VPM evoluem com desmame difícil, o que se relaciona com maior tempo de suporte ventilatório, maior gravidade da doença de base e com a utilização inadequada da VNI. Quanto maior o tempo de VPM, maior o risco de complicações, tais como a pneumonia associada à ventilação mecânica, a síndrome da imobilidade no leito, dentre outras complicações que aumentam a chance de morbimortalidade do paciente gravemente enfermo³².

Os protocolos de desmame ventilatório reduzem o tempo de VPM e a permanência do paciente na UTI^{6,33,34}. Entretanto, os mesmos devem considerar o ambiente social e cultural na sua elaboração e implementação³⁵.

Abaixo estão citados fatores relacionamos a maior frequência de sucesso do desmame ventilatório e da extubação traqueal^{36,37}:

- Otimizar a função pulmonar (manutenção do volume pulmonar e permeabilidade das vias aéreas; redução de sobrecarga hídrica);
- Evitar situações que contribuam para a depressão respiratória (exemplos: hipoxemia, alcalose metabólica, uso excessivo ou inadequado de analgosedação, infecções);
- Preservação de respiração espontânea;
- Ventilação direcionada por volume;
- Hipercapnia permissiva em crianças dependentes da VPM;
- Evitar rotina de reintubação após extubação não planejada;
- Participação do fisioterapeuta no processo de desmame ventilatório e na extubação traqueal;
- Adesão aos critérios pré-estabelecidos de extubação traqueal;
- Uso precoce de protocolo de VNI;
- Protocolo de mobilização precoce.

A presença do fisioterapeuta em UTI contribui para que os protocolos de desmame ventilatório sejam elaborados e aplicados. Bacci *et al*, 2019, em um estudo tipo enquete prospectiva realizada no Brasil, demonstraram que das 146 UTI (classificadas como sendo de pediatria OU neonatologia OU mistas) incluídas no estudo, 66,7% delas relataram o fisioterapeuta como o membro

mais frequentemente atuante na evolução dos protocolos de desmame ventilatório e de extubação traqueal. No Canadá, Shalish *et al*, 2015 avaliaram 24 UTI de Neonatologia, 67% delas informaram aplicar protocolos de desmame/extubação somente quando havia a presença do fisioterapeuta. Ellis *et al*, 2012 analisaram 70 UTI (classificadas como sendo de adulto OU pediátrica OU neonatal) e relataram não encontrar associação entre a presença do fisioterapeuta na UTI com maior ou menor frequência da aplicação de protocolos de desmame/extubação. Tanto no Brasil quanto no Canadá, únicos países que estudaram estes aspectos, a presença do fisioterapeuta 24 horas/dia e exclusivo da UTI estão associados com maior frequência da aplicação de protocolos de desmame/extubação, sendo estes processos conduzido em 50% das Unidades pelo fisioterapeuta^{37,38,39}.

As novas tecnologias que, provavelmente, irão auxiliar na condução e na monitoração do paciente em desmame ventilatório em pediatria são: o aEEG ou eletroencefalograma de amplitude integrada, por fornecer em tempo real uma análise seriada da estimulação/funcionamento elétrico cerebral^{40,41,42}; a espectroscopia infravermelha, pois fornece a saturação tecidual regional do cérebro, rins e mesentérica^{43,44}; as cintas pletismográficas, por detectarem os sinais da contração diafragmática⁴⁵; o monitor Pollar®, pois permite a aferição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)⁴⁶; a tomografia por impedância elétrica (TIE), pois possibilita analisar de forma visual e gráfica a ventilação pulmonar regional, assim como a VFC^{47,48,49}.

Estas novas tecnologias apresentam potencial para melhorar a segurança do paciente, principalmente por serem métodos não invasivos e sem radiação. Entretanto, se não houver treinamento da equipe multiprofissional e

proatividade para reconhecer problemas, essas podem expor o paciente e os profissionais envolvidos a riscos. Portanto, é necessária uma análise crítica da viabilidade da implementação das novas tecnologias antes da aquisição das mesmas⁵⁰.

Outras intervenções que também inclui a participação do fisioterapeuta, tais como a mobilização precoce, o uso da eletroterapia e de tecnologias assistidas (como a reabilitação virtual) têm sido indicadas com o objetivo de otimizar o processo de desmame ventilatório e da extubação traqueal^{37,38,39,51}.

Atualmente, com base na revisão da literatura²² dos estudos realizados até então sobre desmame/extubação em pediatria, é sugerido seguir o fluxograma apresentado na Figura 1 para a condução do processo de desmame ventilatório e extubação traqueal em pediatria.

Figura 1 - Condução do processo de desmame ventilatório e extubação traqueal em pediatria

1.2. Teste de Respiração Espontânea (TRE): Métodos e Modalidades

O TRE é o procedimento mais simples e eficaz para avaliar a aptidão respiratória do paciente antes da extubação, fazendo parte do processo de desmame ventilatório⁵². É considerado um preditor de sucesso do desmame ventilatório e apresenta boa acurácia como preditor da falha/sucesso da extubação traqueal. Em pediatria apresenta uma sensibilidade de 83% para detectar a chance de sucesso da extubação traqueal^{19,21}, logo, contribui para o aumento da frequência de extubações bem-sucedidas.

O TRE consiste em permitir que o paciente respire espontaneamente por meio da cânula intratraqueal conectada a uma peça em formato de “T”, com uma fonte enriquecida de oxigênio ($FiO_2 \leq 40\%$) OU recebendo pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) de 4-5 cmH₂O OU com PSV ≥ 7 cmH₂O ou de acordo com o diâmetro interno da cânula intratraqueal⁵². Em pediatria, o diâmetro da cânula intratraqueal influencia tanto na escolha da PSV quanto da CPAP, devido ao uso de cânulas de diâmetro menor quanto menor for a idade do paciente^{52,53}.

Existem apenas seis estudos^{37,38,54,55,56,57} que relatam o uso de TRE. No Canadá foram avaliadas 24 UTI Neonatais, das quais 77% usam protocolo de desmame ventilatório, sendo a modalidade SIMV utilizada em 74% das UTI. O TRE não faz parte da rotina do processo de desmame ventilatório destas Unidades³⁸.

Nos EUA, o desmame/extubação é prática diária em 76% das 120 UTI Pediátricas avaliadas. A modalidade ventilatória de desmame mais frequentemente aplicada é a PSV ou a CPAP em 94,5% (soma de ambas as

frequências) dos pacientes. Nestas UTI, 18% dos pacientes foram submetidos ao TRE, sendo a avaliação da aptidão para extubação traqueal ocorre, na maioria das vezes, por meio de critérios clínicos, tais como a presença de secreção nas vias aéreas e falha no teste do escape de ar⁵⁵.

No Brasil, no estudo tipo enquete prospectiva³⁷, publicado em 2019 incluindo 146 Unidades de Terapia Intensiva (72 UTIN, 52 UTIP, 22 UTI mistas) observou-se que 57,5% utilizam protocolo de desmame ventilatório e extubação traqueal, com maior frequência de uso nas UTIP (65,4%). A modalidade do TRE mais frequente aplicada é a PSV + PEEP em 79,6% das UTI. Os critérios clínicos e laboratoriais são considerados para avaliar a aptidão do paciente para o desmame/extubação em 69,2% das UTI³⁷.

O tempo ideal de duração do TRE é discutido em diversos estudos⁵⁸⁻⁶², os quais demonstram variabilidade no tempo de aplicação do TRE, que pode variar entre 30 minutos e duas horas de duração para então considerar o paciente apto ou não para a extubação traqueal¹³.

1.2.1. Determinantes da Falha/Sucesso do TRE

O atraso na condução do desmame ventilatório e consequentemente, da extubação traqueal, aumenta o tempo de uso da VPM, sendo fator de risco para a polineuromiopia do doente gravemente enfermo⁵¹. Sabe-se, recentemente, que 32,4% das crianças com tempo de VPM maior do que sete dias apresentam maior risco de desenvolver polineuropatia/miopia do doente grave, sendo o acometimento axonal o mais frequente (27,6% dos casos)⁶³.

As alterações relacionadas à disfunção osteoneuromuscular que podem ocorrer no paciente em cuidados intensivos, geralmente, apresentam associação com distúrbios hidroeletrólíticos ou com os efeitos da hipercapnia, da hipóxia, da desnutrição, do tratamento com corticosteroides e do débito cardíaco baixo. Logo, estes pacientes apresentam maior probabilidade de falha no desmame ventilatório, no TRE e consequentemente, na extubação traqueal⁵².

Por outro lado, a utilização de doses baixas de sedativos, o uso de modos ventilatórios com maior possibilidade de interação paciente-aparelho de VPM, a ênfase na reabilitação global (fisioterapia respiratória e motora, protocolos de mobilização precoce) da criança, protocolos de VNI, a utilização de protocolos de desmame ventilatório e de extubação traqueal estão associados ao sucesso do desmame ventilatório e do TRE e, portanto, menor taxa de falha da extubação traqueal e de menor morbimortalidade na faixa etária pediátrica³⁷.

1.3. Índices Preditivos do Desmame Ventilatório e da Extubação Traqueal em Pediatria

Os índices preditivos de falha e/ou sucesso do desmame ventilatório e da extubação traqueal podem ser aplicados em diversos momentos deste processo, podem ser eles: a) antes do início do desmame ventilatório, o qual visa identificar se é o momento adequado para o início do desmame ventilatório para o paciente, ou seja, mesmo havendo protocolo a individualidade do paciente deve ser considerada; b) antes do TRE, o qual visa verificar se o

paciente está apto para ser submetido ao TRE; c) antes da extubação traqueal, visando identificar se o paciente está apto para ser extubado. Abaixo estão listados os índices preditivos de falha/sucesso, nestas três situações clínicas (a,b,c), que podem ser aplicados em pediatria⁵²:

- TRE (Teste de Respiração Espontânea);
- PiMax (Pico de Pressão Inspiratória Máxima);
- Relação $P_{0,1}/P_{100}$;
- IRRS (índice de Respiração Rápida Superficial): $(FR/VC)/\text{peso}$;
- Índice CROP: $\{C_{din} \times P_{iMax} \times (PaO_2/PAO_2)/FR\}$;
- Índice pressão-tempo (IPT): $\{(PTP/TV C)/P_{iMax}\}$;
- Índice tensão-tempo (ITT);
- ISD (Índice simplificado de desmame);
- Relação carga/ força.

Para a população pediátrica, os índices que têm de maior sensibilidade e especificidade são a PiMáx⁶⁴, o índice tensão-tempo (ITT)⁶⁵ e o índice pressão-tempo (IPT)⁶⁴. Os mesmos serão abordados a seguir.

A PiMáx fornece informações referentes a força da musculatura respiratória inspiratória. Ela pode ser mensurada com a utilização de manovacuômetro (analógico ou digital) conectado na cânula traqueal do paciente ou em aparelhos de VPM digitais que permitem sua mensuração após uma pausa inspiratória de 20 segundos, com a finalidade de evitar-se queda da

SpO₂ durante a sua mensuração, assim como alterações dos sinais vitais (FR e FC)^{52,66}.

O Índice Tensão-Tempo (ITT) é um forte preditor de falha/sucesso do desmame/extubação; ele considera os valores da MAP (pressão média das vias aéreas), a PiMáx, o tempo inspiratório (Ti) e o tempo total do ciclo ventilatório (TCV= tempo inspiratório, Ti + Te - tempo expiratório) para o cálculo. O ponto de corte menor que 0,05 cmH₂O/ml/min em uma amostra geral de pacientes pediátricos é considerado preditor de sucesso da extubação⁶⁵.

O Índice Pressão-Tempo (IPT) considera as variáveis elásticas e friccionais do sistema respiratório, o volume corrente (VC) e o Ti estipulados na VPM invasiva. Para pacientes pediátricos, com diagnóstico de bronquiolite aguda, o ponto de corte de 0,50 cmH₂O/kg/seg apresenta sensibilidade de 94% e especificidade de 100% como preditor de sucesso da extubação traqueal⁶⁴. Outro estudo⁶⁵, com amostra heterogênea de pacientes pediátricos, encontrou sucesso da extubação traqueal para aqueles com IPT ≤ 0,08 cmH₂O/kg/seg.

Para a mensuração destes índices supracitados é necessário que o paciente apresente respiração espontânea com o mínimo de fornecimento de oxigenoterapia possível, sendo uma medida estática de um único momento. Trata-se de métodos não invasivos, de fácil aplicação à beira-leito, que podem ser aplicados tanto em pacientes com cânula intratraqueal quanto por cânula de traqueostomia ^{52,66}.

1.4. Avaliação dos Sinais Vitais e suas Correlações com a Falha/Sucesso do Desmame Ventilatório e da Extubação Traqueal

O momento considerado ideal para o início do desmame ventilatório e para a descontinuação da VPM pode se basear em parâmetros clínicos (avaliação da FC, da pressão arterial - PA, da FR, do padrão respiratório, presença de febre e agitação, nível de consciência, nível de sedação, entre outros) bem como apresentar auxílio por meio de exames complementares (gasometria arterial, hemograma, eletrólitos, raio-X de tórax). A avaliação global do paciente auxilia na identificação daquele que se encontra apto a manter a respiração espontânea com mínima sobrecarga ventilatória e cardiovascular, mantendo trocas gasosas adequadas⁶⁷.

Durante o TRE, são avaliadas as trocas gasosas, a estabilidade hemodinâmica, o padrão respiratório, o nível de consciência, incremento do esforço respiratório notado por sinais de desconforto respiratório, sudorese, sinais de aumento do trabalho respiratório, entre outros⁵⁸.

Estes são considerados critérios e parâmetros clínicos e funcionais para interrupção do TRE, pois avaliam os sinais de intolerância ao teste: variações da FC e da FR; a PA com elevação ou a sua redução em torno de 30% do esperado para a idade; saturação de pulso de oxigênio (SpO_2) $\leq$ 90% ou necessidade de incremento da FiO_2 para valores superiores a 50%. Também devem ser avaliados os sinais de agitação, sudorese e nível de consciência. A monitoração à beira leito e a avaliação contínua do paciente são primordiais para avaliar os sinais de intolerância e definir os critérios para interrupção do mesmo⁵⁸⁻⁶⁰.

Os pacientes que apresentam os sinais de intolerância ao teste supracitados e/ou tiragens da musculatura respiratória acessória devem ser retornados aos parâmetros prévios da VPM por pelo menos 24 horas, para que as possíveis causas de falha sejam identificadas e tratadas. Uma nova tentativa após o repouso da musculatura respiratória pode ser realizada. Os pacientes que não apresentam sinais de intolerância ao TRE devem ser selecionados para uma possível extubação traqueal e avaliados continuamente por pelo menos 48 horas após a mesma^{68,69}.

1.5. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Publicações recentes^{49,70,71} descrevem diversos métodos de monitoração hemodinâmica e ventilatória, desde invasivos (exemplo: cateter de *Swan-Ganz*) aos métodos menos invasivos (exemplo: *NAVA*) ou não invasivos (exemplo: *TIE*). A maioria deles contempla a avaliação da VFC, dado importante de mensuração no processo de desmame ventilatório, TRE e extubação traqueal, pois apresenta correlação com a falha/ sucesso dos mesmos em diversos contextos clínicos tanto para pacientes adultos como para RNPT^{70,71}.

A VFC traduz as oscilações da duração dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) e está relacionada com as influências do sistema nervoso autônomo sobre o nódulo sinusal, ou seja, traduz a capacidade do coração para responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais (exemplos: a respiração, o exercício físico, as alterações

hemodinâmicas e metabólicas, o ortostatismo, entre outros) bem como a resposta ao estresse induzido pelas doenças⁷².

A avaliação da VFC só é possível na presença de ritmo sinusal. Ela apresenta correlações com os estados do sistema nervoso autônomo⁷². Em RN, a VFC demonstra a instabilidade do sistema autonômico antes da deterioração dos sinais clínicos ou dos resultados dos exames laboratoriais, como por exemplo, nos casos de sepse, de desmame da VPM ou nos casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica⁷³.

O controle do sistema cardiovascular é representado pelo balanço da atividade do sistema nervoso autônomo simpático que inerva todo o miocárdio. O sistema nervoso autônomo parassimpático controla o nóculo sinusal, o miocárdio auricular e o nóculo auriculoventricular⁷⁴. A influência do sistema nervoso autônomo sobre o coração depende da informação que recebe dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores auriculares, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, do sistema vasomotor, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema termorregulador. A soma destas influências condiciona a VFC⁷⁵.

Em 1996⁷² foram publicadas as normas para a medição, interpretação fisiológica e aplicabilidade da VFC em seres humanos. Esta análise pode ser realizada por meio de diferentes métodos, sendo os métodos lineares os mais utilizados na prática clínica⁷². A análise da VFC pelo método linear contempla a interpretação do domínio do tempo, sendo realizada por meio de vários índices e estuda a variação da duração dos intervalos R-R resultantes da despolarização do nóculo sinusal⁷².

Para a análise do domínio da frequência da VFC, a mesma é subdividida em banda alta frequência, banda baixa frequência, banda muito baixa frequência e componentes de ultrabaixa frequência. A banda alta frequência (HF – *high frequency*) varia de 0,15 a 0,4Hz e correspondendo à modulação respiratória, fornecendo uma análise da atividade parassimpática; a banda baixa frequência (LF – *low frequency*), área de 0,04 a 0,15Hz e corresponde à atividade simpática e parassimpática; a banda muito baixa frequência (VLF – *very low frequency*) varia de 0,003 a 0,04Hz e correlaciona-se com os ciclos de termorregulação; os componentes de ultra baixa frequência (ULF – *ultra low frequency*) apresentam variação inferior a 0,003Hz, demonstrando a modulação pelo ritmo circadiano e pelos eixos neuroendócrinos⁷².

A relação inversa entre a banda muito baixa frequência e o prognóstico de RN foi descrita na década de 1960⁷⁶, quando foi observada que a redução do intervalo R-R precedia o sofrimento fetal. Em 1996, foi publicado o primeiro estudo clínico com pacientes em UTI, o qual concluiu que a redução da VFC teve relação com o aumento da mortalidade na amostra estudada⁷⁷. Desde então, os estudos^{18,78,79}, incluindo pacientes em UTI, têm como objetivo encontrar correlação da VFC com a gravidade clínica e prognóstico dos pacientes em diferentes situações clínicas, como no desmame ventilatório e na extubação traqueal. Foi observada correlação inversa entre a VFC e a gravidade clínica/prognóstico⁷⁹.

Os métodos de análise do comportamento cardiovascular e respiratório têm sido aplicados em diversos estudos clínicos^{34,80,81,82,83} sobre desmame ventilatório e extubação traqueal, os quais demonstraram que os sistemas biológicos saudáveis apresentam padrões inatos e altamente complexos de

variabilidade cardiorrespiratória. Entretanto, quando estes sistemas apresentam afecções, a VFC está alterada e os sinais captados durante a monitoração estão reduzidos. Esta diminuição dos sinais de monitoração do traçado da VFC é indicativa de adaptabilidade reduzida e refletem alterações dos sistemas cardiorrespiratórios em diversas situações clínicas. Há a hipótese de que a variabilidade cardiorrespiratória associada ao IRRS, denominado escore *Wave*, pode ser utilizado como marcador da capacidade dos sistemas cardiorrespiratório em tolerar o aumento da carga de trabalho respiratório imposto tanto pelo TRE quanto pela extubação^{34,80,81,82,83}.

O Escore *Wave* (*Weaning and variability evaluation*) inclui a análise da VFC considerando o IRRS; tem sido relatado como preditor de sucesso do desmame ventilatório de pacientes adultos^{18,34,83,84}. A combinação da variação cardiorrespiratória e a resposta clínica ao TRE teve melhor precisão do sucesso da extubação traqueal do que qualquer outro preditor avaliado isoladamente²⁷. Resultado semelhante foi observado em neonatologia, quando aplicado a variabilidade cardiorrespiratória, analisada por meio da VFC^{73,83,85}. Valores baixos do Escore *Wave* associados a valores do IRRS maiores de 105 são preditores de falha de extubação traqueal em pacientes adultos³⁴.

Em relação à aplicação e análise da VFC na população pediátrica, sabe-se que a maturação dos sistemas simpático e parassimpático acompanha o crescimento da criança, ou seja, há aumento crescente da modulação autonômica nos períodos pré e pós-natal. Em situações clínicas que cursem com doenças, o controle da homeostasia do sistema autonômico cardíaco está alterado. Um estudo prospectivo⁴⁶, com 24 crianças (média de idade de 6±2 meses), analisou as alterações da VFC com o objetivo de avaliar o

comprometimento do desempenho autonômico cardíaco de lactentes com doenças respiratórias, como por exemplo, a bronquiolite viral aguda (BVA). Conclui que lactentes com BVA apresentaram maior frequência de oscilações na banda de baixa frequência, a qual se relaciona com uma maior estimulação simpática. O mesmo estudo observou que as técnicas de fisioterapia respiratória, como a vibração e a aspiração nasotraqueal, ambas utilizadas na depuração das vias aéreas, promovem melhora da modulação autonômica da VFC em crianças com BVA, pois estimulam o sistema parassimpático⁴⁶.

1.6.CO₂ Exalado e suas Correlações com a Falha/Sucesso do Desmame Ventilatório, do TRE e da Extubação Traqueal

CO₂ exalado é um indicador de alta sensibilidade para detectar alterações das trocas gasosas, assim como é um indicador de alterações precoces da PaCO₂, diminuindo assim o número de solicitações de gasometria; também possibilita analisar os efeitos das alterações dos parâmetros da VPM de forma imediata, fornecendo informações importantes quanto às trocas gasosas⁸⁶.

Trata-se de um método não invasivo que fornece informações sobre a produção do CO₂, a perfusão pulmonar, a ventilação alveolar, os padrões de respiração e a eliminação do CO₂ do circuito do aparelho de VPM. Nos gases expirados, a capnografia indica a quantidade de CO₂ que é eliminada dos pulmões para o equipamento, portanto, reflete de forma indireta a produção de CO₂ pelos tecidos e o transporte de CO₂ para os pulmões pelo sistema circulatório⁸⁷.

Quando a relação ventilação/perfusão (V/Q) é maior do que um (01) indica alto gradiente de espaço morto, resultando em uma menor pressão alveolar de CO_2 (PACO_2) do que a pressão arterial de CO_2 (PaCO_2) e consequente diminuição do CO_2 exalado, exemplos clínicos descritos na Tabela 1⁸⁸.

Tabela 1 – Exemplos clínicos nos quais o CO_2 exalado está diminuído

Saída de CO_2	Perfusão pulmonar	Ventilação dos alvéolos	Erros técnicos/ Falha no aparelho
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotermia 	<ul style="list-style-type: none"> • Redução da saída de volume cardíaco • Hipotensão • Hipovolemia • Embolismo pulmonar • Apreensão cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperventilação • Apnéia • Obstrução total das vias aéreas • Extubação não planejada 	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrução ou perfuração da cânula orotraqueal

Legenda: CO_2 - Dióxido de carbono

Quando a relação V/Q é menor do que um (01), resulta em uma maior PACO_2 do que a PaCO_2 , com consequente aumento do CO_2 exalado, exemplos clínicos descritos na Tabela 2⁸⁸.

Tabela – 2 – Aumento de PetCO₂

Saída de CO ₂	Perfusão pulmonar	Ventilação dos alvéolos	Erros técnicos/ Falha no aparelho
<ul style="list-style-type: none"> •Febre •Hiperpirexia •Solta de torniquete •Embolismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de saída de volume cardíaco •Aumento da pressão sanguínea 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoventilação • Intubação seletiva • Obstrução parcial das vias aéreas 	<ul style="list-style-type: none"> • Expelidor de CO₂ com problema • Fluxo de gás fresco inadequado • Válvulas com problema • Aparelho de VPM com problemas

Legenda: PetCO₂= dióxido de carbono exalado; CO₂= dióxido de carbono

Os principais fatores que interferem na acurácia da mensuração do CO₂ exalado são: pacientes com respiração superficial (exemplo: RN); fluxo inspiratório de baixa velocidade (exemplo: RNPT); circuitos e aparatos inadequados; vapor d'água no circuito respiratório que pode absorver a luz infravermelha ou interromper a passagem de CO₂⁸⁸.

Observe na Figura 2 a curva da capnografia na qual é possível analisar as suas quatro fases (0, I, II e III). Observe abaixo o significado de cada fase da curva⁸⁸:

- **Fase 0:** Na inspiração, a concentração de CO₂ no ar tende a zero; esta fase refere-se a inspiração;
- **Fase I:** Quando o paciente começa a expirar, inicialmente a taxa de CO₂ não aumenta, pois se trata da parte do gás expirado das vias aéreas e

livre de CO_2 ; esta fase representa o gás das vias aéreas de condução, ou seja, o espaço morto anatômico;

- **Fase II:** Representa a mistura dos gases no espaço morto das vias aéreas com o gás alveolar e se caracteriza pelo aumento progressivo na concentração do CO_2 ; esta fase é representada graficamente por uma elevação do traçado em forma de “S”;
- **Fase III:** Representa o volume alveolar, caracterizado por uma fase de equilíbrio (platô) devido ao esvaziamento tardio dos alvéolos que permaneceram por maior tempo em contato com os capilares pulmonares e que, por tanto, tem uma pressão de CO_2 mais alta. O valor de pico atingido ao final da fase III é chamado de PetCO_2 , o seu valor numérico, ou seja, valor numérico do CO_2 exalado pode ser visualizado no monitor multiparamétrico.

Figura 2 – As quatro fases da curva da capnografia volumétrica

O valor numérico do CO₂ exalado e a forma da curva proveniente da análise da capnografia podem ser utilizados como parâmetro indicativo de acidose ou alcalose respiratória, assim como ferramenta para auxiliar no processo de desmame ventilatório. Outras situações clínicas em que a análise do CO₂ exalado e da curva da capnografia podem auxiliar na decisão clínica: a) uma capnografia com valor zero significa que o paciente não está respirando OU pode representar uma desconexão do equipamento OU funcionamento inadequado do equipamento. O valor numérico normal do CO₂ exalado é de 35 a 45 mmHg⁸⁸.

O CO₂ exalado pode ser mensurado de quatro maneiras: pela espectrografia infravermelha, de massa, Raman ou fotoacústica. A forma mais frequentemente aplicada em cuidados intensivos e disponível no Brasil é a mensuração do CO₂ exalado por meio da espectrografia infravermelha. Existem dois tipos de capnógrafos disponíveis no Brasil: o modelo *sidestream* e o *mainstream*, este último é considerado de maior precisão devido a aspirar uma amostra do gás exalado para analisar o CO₂. O fotodetector da capnografia com luz infravermelha registra as alterações do CO₂ exalado durante cada exalação (Figura 3)⁸⁹.

Legenda: NDIR= *Non-dispersive infrared* (tecnologia infravermelha não dispersiva)

Figura 3 – Os dois tipos de capnógrafos: à esquerda, modelo *mainstream*; à direita, *sidestream*

Em pediatria, a acurácia da capnografia volumétrica é de moderada a alta, apesar de no Brasil ser pouco utilizada neste perfil de pacientes, sendo mais frequentemente aplicado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e em doenças neuromusculares⁹⁰.

Embora seja considerada uma monitoração básica do sistema cardiorrespiratório de grande importância, a sua aplicabilidade não é vasta em pediatria⁹⁰. Faltam estudos clínicos nesta faixa etária, especialmente quando se trata do processo de desmame ventilatório e da extubação traqueal da criança gravemente enferma⁹¹.

2. JUSTIFICATIVA

Até o momento, pelo nosso conhecimento, não existem publicados estudos clínicos prospectivos incluindo exclusivamente pacientes na faixa etária pediátrica com o objetivo de analisar o comportamento da VFC, assim como suas relações/associações com o sucesso e/ou a falha do desmame ventilatório e da extubação traqueal. Determinar métodos de melhor acurácia para prever o sucesso/falha do processo de desmame ventilatório e da extubação traqueal é fundamental para a segurança do paciente para evitar as complicações da falha da extubação traqueal e dos procedimentos de reintubação, assim como do tempo prolongado do uso de suporte ventilatório.

3. HIPÓTESE

Acredita-se que a VFC seja preditora de falha/sucesso do processo de desmame ventilatório e da extubação traqueal em pediatria, devido às suas correlações com os sistemas simpático e parassimpático, assim como com o sistema cardiovascular; espera-se que outras variáveis mensuradas como o CO_2 exalado e a PAM também se apresentem como preditores de falha/sucesso destes processos devido suas correlações com o sistema cardiovascular e respiratório.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

O objetivo principal deste estudo foi verificar se a VFC é preditora de falha/sucesso do processo de desmame ventilatório e da extubação traqueal em pediatria.

4.2. Objetivos Específicos

Este estudo apresenta os seguintes objetivos secundários:

1. Identificar os pacientes elegíveis para o estudo;
2. Apresentar as características demográficas da amostra: gênero, idade, peso, diagnósticos principal e secundário, escore de prognóstico clínico (PIM 2), pneumonia associada à VPM e tempo de VPM;
3. Monitorar os pacientes durante o TRE quanto aos parâmetros ventilatórios utilizados (PS, PEEP e FiO₂); a VFC; os sinais vitais (FR, FC, SpO₂ e PAM) e o CO₂ exalado da amostra antes, durante e após o TRE;
4. Comparar os grupos falha *versus* sucesso da extubação traqueal;
5. Verificar se as variáveis citadas nos itens 2 (dois) e 3 (três) são preditores de falha/sucesso do processo de desmame ventilatório e da extubação traqueal comparando os grupos (falha *versus* sucesso da extubação traqueal);
6. Identificar o ponto de corte de maior sensibilidade e especificidade das variáveis com significância estatística para predição de falha do desmame ventilatório e/ou da extubação em pediatria.

5. MÉTODOS

5.1. Delineamento do Estudo

O estudo realizado é do tipo ensaio clínico observacional, transversal e prospectivo.

5.2. Local do Estudo

Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

5.3. Amostra

Nos subitens a seguir serão apresentados a seleção dos sujeitos da pesquisa, os critérios de inclusão e de exclusão, assim como o tamanho da amostra.

5.3.1. Seleção dos Sujeitos da Pesquisa

Este estudo avaliou crianças de ambos os gêneros, com idades entre 30 dias de vida e 17 anos, 11 meses e 29 dias de vida. Os pais ou responsáveis foram convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo 1) após a aprovação pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) da Instituição (Protocolo nº 13.267/ 2015) (Anexo 2).

5.3.2. Critérios de Inclusão

Crianças submetidas à VPM por mais de 24 horas e com critérios para extubação⁵²:

- Doença de base controlada;
- PEEP $\leq$ 5 cmH₂O;
- FiO₂ < 50%;
- Gasometria arterial adequada (PaO₂: 80-100 mmHg e/ ou PaCO₂: 35-45 mmHg);
- Sem procedimentos cirúrgicos e/ou aumento dos parâmetros ventilatórios nas últimas 24 horas;
- Nível de sedação: Escore de *Ramsay* 2-3;
- Escala de Coma de *Glasgow* $\geq$ 13;
- Estabilidade hemodinâmica como adequada pressão arterial, boa perfusão tecidual, ausência de alterações cardíacas e uso de medicações vasopressoras em doses elevadas;
- Hemoglobina > 10 g/dL;
- Sem distúrbios eletrolíticos.

5.3.3. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes nas seguintes situações clínicas: traqueostomia; presença de escape de gás $\geq 15\%$ pela cânula orotraqueal (com ou sem balonete); pacientes que realizaram o TRE na modalidade tubo T; pacientes com registro da VFC com interferência de fatores ambientais.

5.3.4. Tamanho da Amostra

Previamente ao início desta pesquisa, observou-se que no ano de 2017 foram internados na UTI Pediátrica da instituição 571 pacientes, sendo que 221 deles necessitaram de suporte ventilatório invasivo, destes 10,8% (24 crianças) falharam na extubação. Com base nestes números e esperando uma redução do uso da ventilação mecânica de 20% (N=177) com uma falha de extubação em torno de 10% (N= 18) com a finalidade de comparar os grupos falha *versus* sucesso da extubação traqueal, estimou-se uma amostra total de 177 pacientes em VPM com provável falha da extubação em 18 pacientes. Ou seja, no período do estudo, ocorrido do mês novembro de 2017 a julho de 2018, pretendeu-se incluir em torno de 36 pacientes em TRE para um intervalo de 95% de confiança.

5.4. Método

Foram recrutados para este estudo todos os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade para o mesmo. Seguiu-se a cronologia abaixo:

1. Identificação dos critérios de inclusão/exclusão;
2. TCLE;
3. Identificação da elegibilidade para o TRE;
4. Coleta de dados do prontuário do paciente;
5. Monitoração do paciente durante o TRE;
6. Extubação.

5.4.1. Aplicação do TRE e seus Parâmetros Ventilatórios

Os critérios de elegibilidade para o TRE estão descritos no subitem 3.3.2. Para a realização do TRE, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal com elevação da cabeceira do leito a 30-45° de inclinação. Após o posicionamento da criança, foi instalado o eletrodo do Polar®, os cabos e adesivos para monitoração cardíaca e respiratória, os cabos do oxímetro de pulso e do capnógrafo, todos eles foram conectados ao monitor multiparamétrico Dixtal® (DX 2010; DX 2023; DX 2022). Por meio do monitor multiparamétrico foi possível extrair os dados da SpO₂, FR, FC, PAM e do CO₂ exalado (Figura 4).

Legenda: VM= ventilação mecânica; VFC= variabilidade da frequência cardíaca; CO₂= dióxido de carbono

Figura 4 - Criança de dois anos de idade intubada, em VM invasiva com monitoração da VFC por meio do eletrodo do Polar® e do CO₂ exalado por meio da capnografia volumétrica

O TRE consistiu em manter a criança em respiração espontânea, na modalidade ventilação por pressão de suporte (PSV), por sessenta minutos de acordo com o protocolo pré-existente da Unidade.

Os parâmetros ventilatórios utilizados nesta modalidade ventilatória foram: pressão de suporte (PS): 10-7 cmH₂O; pressão positiva ao final da expiração (PEEP): 5-6 cmH₂O; fração inspirada de O₂ (FiO₂): a menor possível para valores de saturação de O₂ (SpO₂) ≥ 90%, desde que fosse ≤ 50%. Após o TRE, a criança foi retornada à modalidade ventilatória prévia.

As variáveis analisadas durante o TRE foram: FC (frequência cardíaca em batimentos por minuto - bpm), FR (frequência respiratória em incursões por minuto - ipm), PAM (pressão arterial média em milímetros de mercúrio - mmHg), SpO₂ (saturação de pulso de O₂ em percentual - %), PetCO₂ (CO₂ exalado em mmHg); parâmetros de análise da VFC (*Mean RR*, *Mean FC*, *RMSSD*, *pNN50*, *LF*, *HF*, relação *LF/HF*). Estes dados foram coletados em oito momentos diferentes durante o TRE: cinco minutos antes do teste; cinco, quinze, trinta, quarenta e cinco e sessenta minutos durante o TRE; cinco e trinta minutos após o término do teste de respiração espontânea. Os pacientes foram acompanhados por até 48 horas após a extubação traqueal para o registro da falha ou sucesso da mesma.

5.4.2. Mensuração e Registro da PAM e da FC Antes, Durante e Após o TRE

A PAM foi mensurada da seguinte forma: o manguito foi posicionado no membro superior direito acerca de 2-3 cm acima da fossa cubital, sem deixar folgas/espacos⁹³; após o operador acionar o botão *start* (iniciar) o aparelho iniciou a monitoração automaticamente assim como o registro das informações, sendo coletadas para este estudo os dados da FC e da PAM do valor numérico registrado no monitor multiparamétrico⁹³.

5.4.3. Mensuração e Registro do CO₂ Exalado Antes, Durante e Após o TRE

O CO₂ exalado (PetCO₂) foi mensurado por meio do capnógrafo⁹², com o sensor modelo *mainstream* do CO₂ conectado em torno de 2 (dois) a 3 (três) centímetros de distância da marca labial da cânula intratraqueal do paciente (Figura 5)⁹².

Fonte da Figura: Adaptada de Amaral JL et al, 1992⁹²

Figura 5 - Demonstração do local de posicionamento do sensor de CO₂ exalado

5.4.4. Aferição e Análise da VFC

A aferição da VFC foi realizada durante todo o TRE de forma contínua e registrados para esta pesquisa oito momentos diferentes durante o TRE: cinco minutos antes do teste; cinco, quinze, trinta, quarenta e cinco e sessenta minutos de teste; cinco e trinta minutos após o término do teste.

Os parâmetros da VFC analisados foram:

- Análise do domínio de tempo: estuda a variação da duração dos intervalos R-R resultantes da despolarização do nódulo sinusal. Para este estudo foram escolhidos os seguintes índices que compõe o domínio de tempo: *Mean RR* (média do intervalo R-R); *Mean HR* (média da FC); *RMSSD* (raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R normais adjacentes ao quadrado); *pNN50* (porcentagem de intervalos R-R normais que diferem em mais de 50 milissegundos do seu adjacente);
- Análise do domínio de frequência: decompõe a VFC em diferentes frequências de análise. Para esta pesquisa, optou-se pela análise das seguintes frequências: *LF* (baixa frequência); *HF* (alta frequência); razão *LF/HF* (razão baixa frequência/alta frequência, o qual se refere ao índice de balanço simpátovagal).

5.4.5. Critérios de Interrupção do Protocolo do Estudo

Os critérios para interrupção do protocolo do estudo foram: valores de FC, FR e de PAM acima ou abaixo de 30% do predito para a idade; SpO₂ menor de 88% com necessidade de aumento da FiO₂ durante o TRE; capnografia com CO₂ exalado $\geq$ 60 mmHg.

Foram consideradas também presença ou não de sinais de desconforto respiratório, como por exemplo, tiragens da musculatura respiratória acessória, palidez, sudorese e agitação psicomotora. Na presença de quaisquer alterações citadas acima, o TRE foi interrompido e a criança retornada ao modo ventilatório prévio ao TRE, de acordo com a rotina assistencial da Unidade. Após 24 horas de repouso parcial da musculatura respiratória a criança poderia realizar novo TRE.

5.5. Materiais e Equipamentos

Para a monitoração dos sinais vitais dos pacientes antes, durante e após o TRE foram utilizados os seguintes equipamentos: monitor multiparamétrico da *Dixtal*[®] (DX 2010; DX 2023; 2022) presente em cada leito da Unidade. Para aferição das variáveis da VFC foi utilizado o equipamento *Polar V800*[®] (Figuras 6 e 7) e a conversão dos dados foi realizada por meio do programa *Kubios HRV Standard*[®] (Figura 8). O suporte ventilatório invasivo foi ofertado por meio dos seguintes aparelhos de VPM: *E 500* (*Newport Medical Instruments*[®]) e *Servo i* (*Maquet Medical Instruments*[®]).

Figura 6 - Materiais e Equipamentos Polar V800®

Legenda: TRE= Teste de respiração espontânea

Figura 7 - Lactente submetido ao TRE sendo monitorado pelo Polar V800®

Legenda: VFC= variabilidade da frequência cardíaca

Figura 8 - Análise das variáveis da VFC pelo software *Kubios HRV Standart®*

5.6. Coleta e Processamento dos Dados

A coleta de dados ocorreu em todos os dias da semana, no período de novembro de 2017 a julho de 2018. Os testes foram realizados pela pesquisadora responsável pelo estudo e por fisioterapeutas da Unidade que foram treinados previamente ao estudo. Os dados observados foram registrados na ficha de coleta (Anexo 3) para posterior análise.

Os dados coletados foram digitados no *software* IBM-SPSS® for Windows versão 22.9 e verificados duplamente quanto a sua consistência para a realização da análise estatística.

5.7. Análise Estatística

Para a análise estatística foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov* (KS) para aderência à curva de *Gauss* e para parear a amostra. Para as variáveis paramétricas foi utilizado o teste *t* de *Student* e os resultados apresentados em média e desvio padrão; as variáveis não paramétricas foram analisadas por meio do teste qui-quadrado de *Fisher* e apresentados em mediana (mínimo-máximo) ou em mediana e intervalos interquartis 25%-75%; as variáveis com três mensurações ou mais foram analisadas pelo teste ANOVA *one way*.

Os parâmetros da VFC foram descritos segundo sucesso da extubação com uso de medidas resumo e verificada a influência desses parâmetros no sucesso da extubação com uso de equações de estimação generalizadas

(EEG) com distribuição binomial e função de ligação logito, supondo matriz de correlações autorregressiva de primeira ordem entre as tentativas.

Os parâmetros avaliados antes e durante o teste foram descritos a cada momento de avaliação segundo sucesso da extubação com uso de medidas resumo e comparados segundo sucesso da extubação e momento de avaliação com uso de EEG com distribuição normal e função de ligação identidade supondo matriz de correlações autorregressiva de primeira ordem entre as tentativas e momentos de avaliação. As análises significativas foram seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni para identificar entre quais os momentos e categorias de falha da extubação ocorreram às diferenças.

Foram construídas as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para o momento mais precoce que distinguiu a falha da extubação para determinar o melhor ponto de corte dos parâmetros que apresentaram diferença.

Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS® for Windows versão 22.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%. Os resultados estão apresentados em tabelas e gráficos.

5.8. Aspectos Éticos

O estudo foi inserido na Plataforma Brasil e encaminhado para análise do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e teve início após o seu parecer favorável (Cappesq – Protocolo nº 13.267/ 2015) (Anexo 2).

A monitoração da VFC dos pacientes submetidos ao TRE não acarretou em ônus à Instituição e/ou aos pacientes participantes do estudo, assim como não houve riscos ou efeitos adversos detectados durante o estudo.

Os pesquisadores mantiveram o sigilo e privacidade dos indivíduos. Os dados são utilizados somente para fins científicos, seguindo-se às disposições da Resolução 466/ 2013 site do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde, que regulamentam a pesquisa em seres humanos.

6. RESULTADOS

No ano de 2017 houve 571 internações na UTI Pediátrica onde foram coletados os dados para esta pesquisa, sendo que 221 (38,7%) pacientes receberam suporte ventilatório invasivo com falha de extubação de 10,8% (N= 24 crianças); em 2018 foram 565 internações com 205 (33,6%) pacientes submetidos à VPM invasiva, apresentando falha de extubação de 12,7% (N= 26 crianças). No período deste estudo (de novembro de 2017 a julho de 2018) foram internadas aproximadamente 420 crianças na UTI Pediátrica, destas 147 (35%) utilizaram VPM invasiva e 55 pacientes foram considerados elegíveis para realizar o TRE, sendo que 36 pacientes preencheram os critérios de inclusão para este estudo. Neste período de estudo, a falha de extubação ocorreu em 11% (N= 16 crianças) da amostra total de 147 crianças submetidas à VPM.

Dos 55 pacientes elegíveis para o TRE, 19 foram excluídos devido aos seguintes motivos: 12 devido a não assinatura do TCLE pela ausência da presença dos responsáveis legais antes da coleta de dados para esta pesquisa; 5 (cinco) devido à interferência do sinal do monitor *Polar*® durante o TRE; 2 (dois) devido a terem realizado o TRE em tubo T.

Dos 36 pacientes incluídos no estudo, foram realizados 43 TRE, pois cinco pacientes necessitaram mais de um TRE durante a internação na UTI Pediátrica. Dentre os pacientes elegíveis, sete necessitaram de interrupção do TRE. Perfazendo 16 pacientes com falha no desmame ventilatório, sendo oito com desmame ventilatório fácil, cinco desmame ventilatório difícil e três com desmame ventilatório prolongado.

Os dados epidemiológicos da amostra total do estudo estão apresentados na Tabela 3, assim como as variáveis da VPM estão na Tabela 4.

Tabela 3- Descrição das características demográficas dos pacientes avaliados

Variável	Descrição (N = 36)
Idade (meses)	
média ± DP	49,7 ± 61,3
mediana (mín.; máx.)	17 (2; 216)
Peso (Kg)	(N = 32)
média ± DP	14,9 ± 13,1
mediana (mín.; máx.)	10 (3; 58)
PIM 2	(N = 27)
média ± DP	8,8 ± 12,8
mediana (mín.; máx.)	3,9 (0,3; 45,5)
PCR admissão	
média ± DP	50,2 ± 79,7
mediana (mín.; máx.)	20,2 (0,1; 327)
Gênero, n (%)	
Feminino	16 (44,4)
Masculino	20 (55,6)
Diagnóstico principal, n (%)	
Pneumo	17 (47,2)
Hepato	6 (16,7)
Neuro	8 (22,2)
Sepse/Choque séptico	3 (8,3)
Nefro	1 (2,8)
Gastro	1 (2,8)
Diagnóstico secundário, n (%)	(N = 18)
Neuro	8 (44,4)
Sepse/Choque séptico	5 (27,8)
Onco/Hemato	2 (11,1)
Cardio	1 (5,6)
Nefro	1 (5,6)
Hepato	1 (5,6)

Legenda: DP= Desvio padrão; Kg= Quilos; PIM2= Pediatric Index of Mortality; PCR= Proteína C Reativa

Tabela 4- Variáveis da VPM durante o TRE

Variável	Descrição (N = 43)
Tempo VPM (dias)	
média ± DP	8,3 ± 10,7
mediana (mín.; máx.)	5 (1; 64)
PS	
média ± DP	15,9 ± 2,5
mediana (mín.; máx.)	16 (8; 20)
PEEP	
média ± DP	6,58 ± 0,76
mediana (mín.; máx.)	6 (5; 9)
FiO₂	
média ± DP	0,32 ± 0,07
mediana (mín.; máx.)	0,3 (0,21; 0,45)
PNM assoc VPM, n (%)	
Não	41 (95,3)
Sim	2 (4,7)

Legenda: VPM= ventilação pulmonar mecânica; DP= desvio padrão; PS= pressão de suporte; PEEP= pressão positiva ao final da expiração; FiO₂= fração inspirada de oxigênio; PNM= pneumonia; Assoc= associada

Os grupos falha e sucesso da extubação foram comparados quanto aos parâmetros da VFC (Tabela 5), no qual se observou que não houve diferença estatística significativa entre eles.

Tabela 5- Descrição dos parâmetros da VFC segundo falha/sucesso de extubação e resultados dos testes comparativos

Variável	Sucesso Extubação		Total (N = 43)	p
	Não (N = 16)	Sim (N = 27)		
Mean RR				0,656
média ± DP	579 ± 257,9	551,7 ± 196,1	561,9 ± 218,5	
mediana (mín.; máx.)	473,4 (380,1; 1409,4)	472,7 (392,4; 1119)	472,7 (380,1; 1409,4)	
Mean HR				0,717
média ± DP	115,5 ± 30,7	118,4 ± 29,5	117,3 ± 29,6	
mediana (mín.; máx.)	127 (42,6; 157,8)	126,9 (53,6; 152,9)	126,9 (42,6; 157,8)	
RMSSD				0,964
média ± DP	1443,7 ± 4076,7	1499,8 ± 4650,2	1478,9 ± 4395,8	
mediana (mín.; máx.)	411,7 (1,8; 16624,4)	263,2 (3,8; 24230,9)	335,1 (1,8; 24230,9)	
pNN				0,906
média ± DP	24,5 ± 29,2	23,6 ± 28	24 ± 28,1	
mediana (mín.; máx.)	11,6 (0; 95,7)	14,4 (0; 92,3)	14,2 (0; 95,7)	
LF				0,950
média ± DP	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	
mediana (mín.; máx.)	0,05 (0,04; 0,14)	0,05 (0,04; 0,11)	0,05 (0,04; 0,14)	
HF				0,376
média ± DP	0,2 ± 0,05	0,19 ± 0,07	0,19 ± 0,06	
mediana (mín.; máx.)	0,18 (0,15; 0,29)	0,16 (0,15; 0,4)	0,17 (0,15; 0,4)	
LF/HF				0,820
média ± DP	13,2 ± 23,5	11,9 ± 15,7	12,4 ± 18,7	
mediana (mín.; máx.)	4,6 (0,4; 91,5)	4,5 (0,5; 53,9)	4,5 (0,4; 91,5)	

EEG com distribuição binomial e função de ligação logito

Legenda: Mean R-R= média de intervalo R-R; Mean FC= média de frequência cardíaca; RM SSD= raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R normais adjacentes ao quadrado; pNN= porcentagem de intervalos R-R normais; LF= *low frequency*; HF= *high frequency*; LF/HF= relação *low frequency/high frequency*; EEG= equações equivalentes generalizadas

Ao identificar o subgrupo de maior frequência neste estudo por diagnóstico clínico, observou-se que 47,2% da amostra foi constituída por pacientes com diagnóstico principal de causa respiratória (Tabela 3), cujas características demográficas e ventilatórias estão apresentadas nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6- Descrição das características demográficas dos pacientes com diagnóstico principal “doença respiratória”

Variável	Descrição (N = 17)
Idade (meses)	
média ± DP	29,1 ± 41,2
mediana (mín.; máx.)	11 (2; 132)
Peso (Kg)	
média ± DP	9,3 ± 5,4
mediana (mín.; máx.)	7,9 (4; 22)
PIM 2	
média ± DP	7,8 ± 9,8
mediana (mín.; máx.)	2,5 (0,4; 28,1)
PCR admissão	
média ± DP	55,1 ± 86,3
mediana (mín.; máx.)	25,7 (0,3; 279,6)
Gênero, n (%)	
Feminino	7 (41,2)
Masculino	10 (58,8)
Diagnóstico secundário, n (%)	
Cardio	1 (9,1)
Hepato	1 (9,1)
Neuro	5 (45,5)
Sepse/Choque séptico	4 (36,4)

Legenda: DP= desvio padrão; Kg= quilos; PIM 2= Pediatric Index of Mortality; PCR= Proteína C reativa

Tabela 7- Variáveis da VPM durante o TRE

Variável	Descrição (N = 22)
Tempo VPM (dias)	
média ± DP	7,5 ± 6,9
mediana (mín.; máx.)	4,5 (1; 27)
PS	
média ± DP	16,4 ± 2,5
mediana (mín.; máx.)	16,5 (8; 20)
PEEP	
média ± DP	6,73 ± 0,83
mediana (mín.; máx.)	7 (6; 9)
FiO₂	
média ± DP	0,33 ± 0,07
mediana (mín.; máx.)	0,35 (0,21; 0,45)
PNM assoc VPM, n (%)	
Não	20 (90,9)
Sim	2 (9,1)

Legenda: VPM= ventilação pulmonar mecânica; DP= desvio padrão; PS= pressão de suporte; PEE= pressão positiva ao final da expiração; FiO₂= fração inspirada de oxigênio; PNM= pneumonia; Assoc= associada

Ao comparar os grupos sucesso versus falha da extubação especificamente deste subgrupo também se observou que não houve diferença estatística significativa para as variáveis da VFC (Tabela 8). Entretanto, nesta subanálise, observou-se que houve diferença estatística significativa entre os grupos quanto ao CO₂ exalado e a PAM (Tabelas 9 e 10; Anexo 4) nos oito momentos da monitoração ($p \leq 0,001$) (Tabela 9). Entretanto, devido a PAM apresentar, tradicionalmente, pontos de corte de acordo com a faixa etária em pediatria, optou-se em não elaborar a curva ROC para a mesma, pois a faixa

etária da amostra geral (Tabela 3) e do grupo respiratório (Tabela 6) são muito variadas e não conferem significância clínica ao achado.

Tabela 8- Descrição dos parâmetros de VFC comparando os grupos falha/sucesso da extubação dos pacientes com diagnóstico “doença respiratória”

Variável	Sucesso Extubação		Total (N = 22)	p
	Não (N = 9)	Sim (N = 13)		
Mean RR				0,325
média ± DP	601,3 ± 342,4	487,3 ± 135,6	533,9 ± 241,8	
mediana (mín.; máx.)	447,6 (380,1; 1409,4)	435,6 (398,2; 904,9)	446,2 (380,1; 1409,4)	
Mean HR				0,465
média ± DP	118,4 ± 38,1	129 ± 23,4	124,6 ± 29,9	
mediana (mín.; máx.)	134,1 (42,6; 157,8)	137,7 (66,3; 150,7)	134,5 (42,6; 157,8)	
RMSSD				0,425
média ± DP	2233 ± 5429	436,9 ± 679,6	1171,7 ± 3508,4	
mediana (mín.; máx.)	117,8 (1,8; 16624,4)	49,9 (3,8; 2134,3)	99,6 (1,8; 16624,4)	
pNN				0,261
média ± DP	30,6 ± 35,9	15,4 ± 25,4	21,6 ± 30,3	
mediana (mín.; máx.)	13,1 (0; 95,7)	2,3 (0; 88,3)	6,7 (0; 95,7)	
LF				0,943
média ± DP	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	
mediana (mín.; máx.)	0,05 (0,04; 0,14)	0,05 (0,04; 0,11)	0,05 (0,04; 0,14)	
HF				0,886
média ± DP	0,2 ± 0,06	0,19 ± 0,07	0,2 ± 0,07	
mediana (mín.; máx.)	0,16 (0,15; 0,29)	0,16 (0,15; 0,39)	0,16 (0,15; 0,39)	
LF/HF				0,427
média ± DP	19,7 ± 29,9	12,3 ± 15,7	15,3 ± 22,3	
mediana (mín.; máx.)	7,4 (0,4; 91,5)	6,2 (1; 53,9)	6,8 (0,4; 91,5)	

EEG com distribuição binomial e função de ligação logito

Legenda: Mean R-R= média do intervalo R-R; Mean FC= média da frequência cardíaca; RMSSD= raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R normais adjacentes ao quadrado; pNN= porcentagem de intervalos R-R normais; LF= low frequency/ HF= high frequency; LF/HF= relação low frequency/high frequency; EEG= equações equivalentes generalizadas

Tabela 9 – Comparação dos grupos falha versus sucesso da extubação cinco (05) minutos antes do TRE

Variáveis	Sucesso (N= 13)	Falha (N= 9)	p
FR	36,1 ± 10,9	32,6 ± 7,5	0,066
FC	131,7 ± 22,8	135,2 ± 19,7	0,364
PAM	74,3 ± 17,4	80,2 ± 9,1	0,001
SpO ₂	96 ± 4	95 ± 2	0,533
CO ₂ exalado	35,9 ± 5,9	35,7 ± 7,0	0,001

Legenda: FR= frequência respiratória em incursões por minuto (ipm); FC= frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm); PAM= pressão arterial média em milímetros de mercúrio (mmHg); SpO₂= saturação de pulso de oxigênio em percentual (%); CO₂= gás carbônico exalado em mmHg, monitorado pela capnografia volumétrica

Tabela 10 – Comparação dos grupos falha versus sucesso da extubação 15 minutos durante o TRE

Variáveis	Sucesso (N= 13)	Falha (N= 9)	p
FR	36,9 ± 13,0	34,6 ± 10,1	0,972
FC	128,4 ± 19,9	129,3 ± 12,7	0,940
PAM	73,1 ± 14,1	76,7 ± 13,7	0,001
SpO ₂	96 ± 4	96 ± 3	0,985
CO ₂ exalado	31,8 ± 5,7	36,2 ± 12,1	0,001

Legenda: FR= frequência respiratória em incursões por minuto (ipm); FC= frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm); PAM= pressão arterial média em milímetros de mercúrio (mmHg); SpO₂= saturação de pulso de oxigênio em percentual (%); CO₂= dióxido de carbono exalado em mmHg, monitorado pela capnografia volumétrica

A variável encontrada com significância estatística e significância clínica foi o CO₂ exalado como preditor da falha/sucesso da extubação traqueal. Assim foi elaborada a curva ROC para encontrar o melhor ponto de sensibilidade e especificidade da mesma (Gráfico 1). Optou-se em apresentar a curva ROC aos 15 minutos durante o TRE com a finalidade de detectar o mais precoce possível o sinal de provável falha de extubação traqueal.

Gráfico 1 - Curva ROC do CO₂ exalado aos 15 minutos de TRE como preditor de falha da extubação traqueal em pediatria

O melhor ponto de corte do CO₂ exalado como preditor da falha de extubação foi de 34,5 mmHg, com área sobre a curva de 0,604. Demonstrando que o CO₂ exalado $\geq$ 34,5 mmHg é um preditor moderado para detectar a falha da extubação traqueal em pediatria (sensibilidade de 58,3% e especificidade de 62,5%) nos 15 minutos durante o TRE (Gráfico 1).

7. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo de verificar se a VFC é preditora de sucesso/ falha do processo de desmame ventilatório, especificamente da extubação traqueal em pediatria. Os principais resultados foram que a VFC não foi preditora de sucesso/falha do desmame ventilatório, do TRE e da extubação traqueal nesta amostra, nem mesmo quando a análise ocorreu no subgrupo “doença respiratória” (maior número de pacientes internados no período analisado – 47,2%), não sendo possível determinar um ponto de corte para as variáveis da VFC. Quando analisado o subgrupo com diagnóstico principal de doença respiratória, foi identificado como preditores de falha do TRE, a PAM avaliada cinco minutos antes de submeter os pacientes a este teste; e como preditor da falha da extubação traqueal, o CO₂ exalado em 15 minutos da realização do TRE.

Determinar o momento ideal para iniciar o desmame ventilatório continua um grande desafio nas UTI Pediátricas. A permanência em VPM por tempo prolongado está associada a complicações importantes, como as pneumonias e alterações de força e resistência muscular, aumento da morbimortalidade. Entretanto, sabe-se que a realização do desmame ventilatório precoce pode ser prejudicial aos pacientes, especialmente quando se trata de população pediátrica⁹³.

Os protocolos de desmame ventilatório/ extubação traqueal têm por objetivos reduzir o tempo de VPM e a permanência do paciente em UTI^{6,33,34}. Uma abordagem padronizada de gerenciamento da condução do processo de desmame ventilatório contribui para a redução do tempo de VPM e melhora dos resultados clínicos para o paciente^{23,94}. Para a descontinuação do suporte ventilatório é esperada que a tomada de decisão seja baseada em testes,

critérios e objetivos que determinem o momento apropriado para o seu início e finalização com o sucesso da extubação traqueal^{94,95}. A estratégia mais frequentemente utilizada para o desmame ventilatório de lactentes e crianças é o julgamento clínico e a redução gradual dos parâmetros ventilatório. A extubação, geralmente, é realizada a partir de parâmetros mínimos de suporte ventilatório ou após aplicação do TRE⁹⁶.

O TRE pode ser efetuado por meio da ventilação com pressão positiva em dois níveis (*BI-BIPAP*) ou mesmo com a compensação automática da cânula traqueal e a PAV. Entretanto, os resultados são semelhantes quanto a utilização do tubo “T” ou da PSV para a realização do TRE^{98,99}. Vários estudos⁵⁸⁻⁶² discutem sobre o tempo ideal de duração do TRE, sendo que alguns demonstraram previamente que o TRE com duração entre trinta minutos e duas horas foi suficiente para considerar os pacientes aptos ou não para a extubação traqueal. Neste estudo, o tempo do TRE foi de 60 minutos e realizado em modalidade ventilatória PSV, de acordo com protocolo institucional. Entretanto, após a realização deste estudo, pretende-se sugerir a redução do tempo de aplicação do TRE, visto que alguns parâmetros, tais como a PAM e o CO₂ exalado possibilitam detectar o risco de falha já em 15 minutos da realização do teste.

O estudo de Foronda FK *et al* 2011 realizado na mesma UTI Pediátrica, com o objetivo de identificar se a combinação da avaliação diária e a utilização do TRE poderia reduzir o tempo de VPM quando comparado ao protocolo de desmame padrão da Instituição incluiu 294 crianças (tempo médio de VPM de 3,5 dias) com diversos diagnósticos clínicos. Submeteram o grupo TRE a uma avaliação diária para verificar a prontidão para o desmame ventilatório após a

realização do teste em PSV (PS= 10 cmH₂O e PEEP= 5 cmH₂O) por duas horas e observaram um tempo menor de VPM neste grupo. A redução do tempo de VPM não foi associada a taxas aumentadas de falha de extubação traqueal ou de uso da ventilação não invasiva (VNI)¹⁰⁰.

Entretanto, ao analisar os dados do presente estudo, observou-se que por meio de algumas variáveis (sendo as principais a PAM e o CO₂ exalado) pode-se detectar uma possível falha da extubação cinco minutos previamente ao TRE ou em 15 minutos da realização deste. Os parâmetros ventilatórios (PSV média de 16,4 cmH₂O; PEEP média de 6,73 cmH₂O; FiO₂ média de 32%) são maiores comparativamente ao estudo de Foronda FK *et al*, 2011¹⁰⁰. Sabendo-se que a amostra do nosso estudo incluiu pacientes com escore prognóstico (PIM2 3,9 [0,3;45,5]) demonstrativo de maior risco de óbito dos pacientes comparativamente ao estudo de Foronda FK *et al*, 2011¹⁰⁰ (PIM2 0,042 [0,023;0,097]), o qual poderia explicar a necessidade de parâmetros ventilatórios mais elevados durante o TRE nesta amostra atual.

Situação semelhante foi observada no estudo de Johnston C *et al*, 2008¹⁰¹, que avaliou o desmame ventilatório de crianças em pós-operatório de cirurgia cardíaca em uma UTIP de um hospital universitário. Esta Unidade não seguia um protocolo formal para o desmame da VPM¹⁰¹, assim como o estudo de Ferreira FV, 2018⁹³, que avaliou 110 crianças em pós-operatório de cirurgia cardíaca e concluiu que o TRE é uma importante ferramenta de avaliação de prontidão à extubação traqueal. Também foi observado que os pacientes alocados no grupo intervenção (que realizaram o TRE) apresentaram maior sucesso de extubação traqueal e menor tempo de internação na UTI⁹³.

As alterações cardiovasculares podem ser avaliadas de diversas formas, dentre elas, por meio da análise da VFC. O estudo da VFC é um método não invasivo e seletivo que avalia a modulação autonômica^{102,103}.

Esta análise demonstra a interação do sistema autonômico simpático e parassimpático frente às diferentes situações clínicas, como na presença de doenças respiratórias e/ou neurológicas e/ou na realização de procedimentos de rotina em UTI, como por exemplo, a fisioterapia respiratória e o desmame ventilatório. Marsilio L *et al*, 2019¹⁰⁴ realizaram um estudo observacional com 17 crianças em hospital universitário (idade 1.21 [0,28;14,81]) e avaliaram a VFC destas nas primeiras 24 horas de estadia na UTI e nas últimas 24 horas, após a resolução da doença de base. Assim como no nosso estudo, foram avaliadas as variáveis de domínio de tempo: RMSSD, pNN50 e SDNN e a partir dos dados coletados, concluíram que a VFC é um marcador de recuperação em crianças gravemente enfermas, haja visto que foi observado significância da VFC ao comparar os dados das primeiras com as das últimas 24 horas da permanência da criança em UTI¹⁰⁴. A instabilidade do sistema autonômico ocorre antes da deterioração dos sinais clínicos ou dos resultados dos exames laboratoriais em recém-nascidos⁷³.

A avaliação da VFC em conjunto com outras variáveis, como o IRRS, tem se apresentado como preditora de sucesso no desmame ventilatório e da extubação traqueal de pacientes adultos^{18,34,83,84}. O estudo de Kaczmarek J *et al* 2013⁸⁵ comparou as diferenças da VFC entre recém-nascidos (N= 47 RN com peso $\leq$ 1.250 gramas) com sucesso *versus* falha da extubação traqueal, assim como avaliou a precisão da VFC como preditora de prontidão para extubação traqueal. Concluíram que os RN que apresentaram falha na primeira

tentativa de extubação traqueal apresentavam a VFC reduzida durante o TRE⁸⁵.

Os mecanismos neurais são responsáveis pela regulação da inflamação, assim, a literatura sugere associação entre a VFC e inflamação/infecção^{105,106}. As infecções respiratórias, como a pneumonia e a bronquiolite, frequentes em crianças, desencadeiam um processo inflamatório com liberação de mediadores inflamatórios específicos (bronquiolite → IL8; pneumonia → proteína C reativa - PCR)^{105,106}. Marsland AL *et al*¹⁰⁷ demonstraram que a redução da atividade vagal está associada à maior inflamação, assim como Sloam *et al*¹⁰⁶ que encontraram resultados que confirmam a hipótese de que uma menor ativação vagal está relacionada com um aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias. Estas estão presentes nos mais diferentes processos inflamatórios, como nas doenças respiratórias.

A partir destas informações, o estudo prospectivo realizado por Jacinto CP *et al* 2013⁴⁶ teve por objetivo avaliar as alterações na VFC resultante do comprometimento do desempenho autonômico cardíaco em lactentes com diagnóstico de bronquiolite viral aguda (BVA). Foram incluídas 24 crianças (média de idade de 6±2 meses) subdivididas em dois grupos (controle: sem doença respiratória; intervenção: com BVA). A VFC foi gravada em quatro momentos diferentes: gravação basal (trinta minutos antes da fisioterapia), cinco minutos após a realização da fisioterapia respiratória, cinco minutos após a aspiração nasotraqueal e 40 minutos após a aspiração nasotraqueal.

Para avaliar a VFC, foi utilizada a análise de espectro, que decompõe as oscilações da frequência cardíaca em faixas de frequência: baixa frequência (LF= 0,04-0,15 Hz), que corresponde principalmente à modulação simpática; e

alta frequência (HF= 0,15-1,2Hz), correspondendo à modulação vaga⁴⁶. Os resultados observados demonstraram que em condições basais, o grupo intervenção apresentou valores mais altos nas oscilações de LF, menores valores nas oscilações de HF e aumento da relação LF/ HF quando comparado ao grupo controle⁴⁶. Após a fisioterapia respiratória, os valores de VFC do grupo intervenção foram semelhantes aos observados no grupo controle durante a gravação basal⁴⁶. Cinco minutos após a aspiração nasotraqueal, o grupo intervenção mostrou diminuição nas oscilações da LF e da HF; no entanto, após 40 minutos, os valores foram semelhantes aos observados após a aplicação da fisioterapia respiratória. Este estudo concluiu que a fisioterapia respiratória e a aspiração nasotraqueal, ambas utilizadas na depuração das vias aéreas, promovem melhora na modulação autonômica da VFC em lactentes com diagnóstico de BVA⁴⁶.

No nosso estudo, a VFC não se mostrou preditora de falha/ sucesso da extubação traqueal, mesmo quando analisado o subgrupo “doença respiratória”. Acredita-se que tal resultado ocorreu em razão da população pediátrica estudada ser heterogênea (Idade média de $49,7 \pm 61,3$; peso médio de $14,9 \pm 13,1$; PCR admissão de $50,2 \pm 79,7$) e com pequeno número da amostra (43 TRE).

Sabe-se que a maturação dos sistemas simpático e parassimpático acompanha o crescimento da criança. Portanto, há aumento crescente da modulação autonômica nos períodos pré e pós natal⁴⁶. Este fator talvez possa ter contribuído para que a VFC não tenha apresentado significância estatística como preditora da falha/sucesso do processo de desmame ventilatório, do TRE e da extubação traqueal. A ausência de estudos prévios em pediatria com

número de amostra maior e com análise de subgrupos por doenças/fisiopatologias específicas, dificultam as comparações do comportamento no processo de desmame ventilatório nesta faixa etária^{46,103}. Em geral, os estudos são baseados em registros de curto prazo da VFC e envolvem grupos heterogêneos com resultados divergentes^{46,103}.

A pressão arterial do indivíduo é determinada pela interação entre fatores genéticos e ambientais, que sofrem influencia direta do transporte dos eletrólitos, como o sódio, e dos mecanismos de controle do sistema nervoso autonômico (simpático, parassimpático e endócrino)¹⁰⁸. Nosso estudo demonstrou que a PAM é preditor de sucesso da extubação traqueal em pacientes com patologias respiratórias, especialmente, aqueles que apresentam idade superior há 24 meses (o número de falhas ocorreu nas crianças com menos de dois anos). Sabe-se que a partir dos dois anos de vida da criança, há maior maturação do sistema autonômico, o que leva a maior controle dos valores da PA, justificando o achado deste trabalho.

Há estudos com a população pediátrica que determinaram protocolos de desmame ventilatório e índices preditivos ventilatórios de risco de falha de extubação traqueal em lactentes com bronquiolite aguda grave^{64,65}. Johnston C et al 2010⁶⁴ concluíram que em lactentes com bronquiolite aguda grave, o processo de extubação é complexo devido às características combinadas dessa doença. Entretanto, o volume minuto mais baixo e a pressão inspiratória máxima menor mostraram-se preditores do risco de falha da extubação em lactentes com BVA⁶⁴.

O monitoramento do CO₂ exalado garante a integridade das vias aéreas, ajuda a orientar as configurações da VPM e aumenta a segurança dos

parâmetros estabelecidos^{109,110}. Nossa pesquisa demonstrou que a análise do CO₂ exalado durante o TRE em PSV foi preditor de sucesso/ falha da extubação traqueal na amostra de pacientes com o diagnóstico principal “doença respiratória”. Resultado semelhante foi observado no estudo de Rases CC *et al* 2015⁹¹ que avaliou 82 pacientes (idade média de 4,32±3,2 meses) em pós operatório de cirurgia cardíaca, tempo médio de VPM de 4 (mínimo de 2 e máximo de 12) dias com sucesso da extubação em 71,9% dos casos. O valor do CO₂ exalado para o grupo sucesso da extubação traqueal foi de 39,04 mmHg e o grupo falha, 46,27 mmHg⁹¹. A amostra do nosso estudo apresentou sucesso na extubação traqueal em dos casos, com ponto de corte da curva ROC do CO₂ exalado $\geq 34,5$ mmHg como preditor de falha a extubação traquel aos quinze minutos do TRE (sensibilidade 58,3%; especificidade 62,5%). Em ambos estudos, o capnógrafo modelo *mainstream* foi utilizado para aferir o CO₂ exalado pela cânula intratraqueal dos pacientes.

Nossos resultados divergem daqueles obtidos por Hubble CL *et al* 2000¹¹¹, que não relataram diferenças entre grupo com falha *versus* sucesso com valores de CO₂ exalado de 42±7 mmHg *versus* 42±6 mmHg (p= 0,96), respectivamente¹¹¹. Situação semelhante é citada no estudo de Johnston C *et al* 2008⁹⁹ que avaliaram a PaCO₂ de 59 crianças submetidas à cirurgia cardíaca antes e após a extubação traqueal. Concluíram que não houve diferença significativa entre os grupos falha *versus* sucesso da extubação traqueal quanto a valores da PaCO₂= 37±10 mmHg *versus* 35±10 mmHg, respectivamente (p= 0,54)⁹⁹.

A capnografia tem aplicações específicas no meio pediátrico, como verificação de adequada VPM, monitorização da relação V/Q, além de

pacientes com traumatismo crânio-encefálico e durante a IOT. A revisão sistemática realizada por Riley 2017¹¹² concluiu que a avaliação entre o gradiente PaCO₂-PACO₂, valores verificados na capnografia, pode prever o prognóstico de pacientes pediátricos clínicos. Foi discutido que o aumento do espaço morto fisiológico aumenta as taxas de falha de extubação traqueal, aumenta o tempo de VPM e a mortalidade desses pacientes. Nessa mesma revisão sistemática, é concluído que a redução do espaço morto fisiológico melhora os resultados em crianças com parada respiratória, como a redução da falha da extubação¹¹².

Portanto, a partir deste levantamento bibliográfico e com os resultados apresentados pelo nosso trabalho, podemos concluir que a monitoração e avaliação dos valores do CO₂ exalado devem ser rotina das Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica, haja visto que se trata de uma medida não invasiva, de fácil aplicação frente à equipe multiprofissional e que traz informações importantes do paciente pediátrico, como maior risco de falha/sucesso da extubação traqueal.

As limitações encontradas no nosso estudo foram o N pequeno (apenas 43 TRE), além de grupo de pacientes heterogêneo, mesmo quando avaliados apenas o subgrupo de “doenças respiratórias”. Este fator de confusão provavelmente esteve presente em nossa amostra e mostrou como resultado a não significância dos dados, pois se sabe a maturação do sistema nervoso autônomo ocorre em diferentes fases do desenvolvimento da criança.

8. CONCLUSÕES

Por meio deste estudo podemos concluir que:

1. Na análise dos pacientes pediátricos em grupo único não foi possível identificar preditores da falha/sucesso da extubação;
2. A VFC, nesta amostra, não foi preditora de sucesso/falha da extubação, nem mesmo na análise do subgrupo “doença respiratória”, portanto, não foi possível determinar um ponto de corte para as variáveis da VFC;
3. Quando analisado o subgrupo com diagnóstico principal de doença respiratória, identificou-se como preditor de falha da extubação o CO₂ exalado aos quinze minutos de TRE; com o respectivo ponto de corte: CO₂ exalado $\leq 34,5$ mmHg, sensibilidade 58,3% e especificidade 62,5%;
4. Novos estudos randomizados controlados são sugeridos para conformar os resultados desta primeira pesquisa que monitorou a VFC em pacientes pediátricos submetidos ao TRE antes da extubação.

ANEXO 1**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

Nome da Criança: _____

Nome do

Responsável: _____

Documento de identidade Nº: _____ Sexo: () M () F

Data de nascimento: _____ / _____ / _____

Endereço: _____ Nº: _____ Apto: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

CEP: _____ Telefone: DDD () _____

DADOS SOBRE A PESQUISA1. Título do protocolo de pesquisa: “Aplicabilidade do *Score Wave* como Preditor de Extubação em Pediatria”2. Pesquisador: Werther Brunow de CarvalhoCargo/Função: Prof. Titular de Terapia Intensiva pediátrica/neonatalInscrição Conselho Regional Nº: 29863Unidade da FMUSP: Instituto da Criança

3. Avaliação do risco da pesquisa:

() Risco Mínimo (X) Risco Baixo () Risco Médio () Risco Maior

4. Duração da pesquisa: de março/2016 a julho/2018

Rubrica do sujeito da pesquisa _____

Rubrica do pesquisador _____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP**

Vimos por meio deste convidá-lo (a) para participar de forma voluntária da pesquisa “*Aplicabilidade do Score WAVE como Preditor de Extubação em Pediatria*”, que se trata de um estudo prospectivo para elaboração de um protocolo que auxiliará a equipe multidisciplinar no processo de diminuição e retirada do respirador mecânico de crianças que respiram com ajuda de aparelho de respiração.

Para o desenvolvimento do estudo, a criança pela qual o (a) Senhor (a) é responsável, realizará um teste para avaliar a sua respiração durante o período em que ela respira com a ajuda de aparelhos. Este teste tem duração de 60 minutos e consiste em simular a situação da criança respirando sozinha, sem ajuda do aparelho.

Serão anotadas informações antes, durante e após a realização do teste. Os dados coletados serão preenchidos em uma ficha modelo, para que sejam analisadas posteriormente. A criança será acompanhada por uma equipe de saúde durante todo o período. Caso a criança não tolere o teste e fique cansado da respiração, com o coração acelerado ou ainda agitado, o teste será interrompido e a criança receberá toda assistência da equipe de saúde para a sua recuperação.

Assim, após o seu aceite/autorização para a participação da criança que se encontra na Unidade de Terapia Intensiva, o (a) Senhor (a) será convidado (a) a assinar este TCLE e receberá orientações sobre o teste de respiração. Os benefícios deste teste para a criança serão a saída mais rápida do respirador mecânico e a possibilidade de alta precoce da UTI. Este estudo inclui baixo risco ao participante, pois pode acontecer de a criança não conseguir respirar sozinha de forma eficaz após a retirada do aparelho de respiração e haja a necessidade de voltar a respirar com a ajuda do respirador. Caso isto ocorra, a equipe de saúde da UTI realizará todas as medidas necessárias para que a recuperação da saúde da criança ocorra de forma adequada. Caso necessário, o participante tem direito de indenização por qualquer dano decorrente da pesquisa.

Após a conclusão da coleta de dados e análise dos mesmos, os pesquisadores envolvidos comprometem-se a apresentar os resultados encontrados ao responsável pela UTI e/ou para a sua equipe, se assim desejar.

Em qualquer etapa do estudo, o (a) Senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é Dr. Werther Brunow de Carvalho, que pode ser encontrada no Instituto da Criança, no 1º andar OU pelo e-mail: werther.brunow@hc.fm.usp.br OU no telefone: 11-2661-8805.

O (A) Senhor (a) poderá negar ou retirar o consentimento em qualquer momento sem prejuízo ao tratamento que a criança recebe no Serviço. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-7585 – e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com dados de outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Os pesquisadores comprometem-se em utilizar os dados obtidos somente para esta pesquisa.

Rubrica do sujeito da pesquisa _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “*Aplicabilidade do Score WAVE como Preditor de Extubação em Pediatria*”.

Eu discuti com o Dr. Werther Brunow de Carvalho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e recompensas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou na minha atuação neste Serviço.

Assinatura do participante, Data: _____ / _____ / _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste membro da equipe multiprofissional para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo, Data: _____ / _____ / _____

Rubrica do sujeito da pesquisa _____

Rubrica do pesquisador _____

ANEXO 2

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DIRETORIA CLÍNICA
COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA -
CAPPesq

CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Registro (uso reservado à Secretaria da CAPPesq)

Nº do Protocolo:

Tipo: Humanos

Instituto: ICR

Registro on-line nº: 13267

Data de Entrada: 06/04/2015

Este projeto envolve:

Pacientes HC Sim

Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa) Não

Documentos HC(Prontuários e Outros) Não

Materiais estocados no HC Não

Peças anatômicas de cadáveres Não

Haverá necessidade de recrutamento de pacientes na mídia Não

1. Título do Protocolo de Pesquisa

Aplicabilidade do Score Wave como Preditor de Extubação em Pediatria

2. Palavras-chaves que caracterizam o assunto da Pesquisa

Extubação; desmame; ventilação pulmonar mecânica; pediatria

3. Resumo do Protocolo de Pesquisa:

A ventilação pulmonar mecânica (VPM) é um procedimento frequente para o suporte ventilatório de pacientes com insuficiência ventilatória aguda. O desmame da VPM é situação desejável deste tipo de paciente e deve ser iniciada 24 horas após intubação orotraqueal (IOT). A avaliação do Score Wave tem se apresentado como preditor de sucesso no desmame ventilatório de pacientes adultos. Não há estudos publicados até o momento sobre o Score Wave na população pediátrica.

4. Pesquisador Responsável:

Werther Brunow de Carvalho

<http://lattes.cnpq.br/0981020175869536>

Graduação: Medicina

Vínculo: FMUSP

5. Pesquisador Executante:

Camila Maximo Dias

<http://lattes.cnpq.br/3866951667302428>

6. Possui co-autores?

Sim

Nome dos co-autores: Cintia Johnston, Arthur Delgado

7. Onde a Pesquisa será realizada?

Departamento: Pediatria

Disciplina: Pediatria Clínica

LIM: Nenhum

8. Existe entidade externa envolvida?

Não

9. Possui participação Estrangeira

Não

10. O projeto é multicêntrico

Não

11. Outros serviços/ divisões do HCFMUSP envolvidos na pesquisa

Não

12. Finalidade acadêmica da pesquisa e classificação

Mestrado

Outros:

Orientador:

13. Investigação

Prospectiva

14. Materiais e métodos

Outros

Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

15. Gênero, classificação da Pesquisa

Experimental

16. Áreas temáticas previstas na Res. 466/12

Novos Procedimentos

17. Patrocínio

FAPESP

FFM

18. Valor do financiamento

39.000,00

19. Cronograma de execução da pesquisa

Prazo: 24 meses

20. Assinaturas

Assinatura e carimbo do Pesquisador

Aprovado em

Prof. Werther Brunow de Carvalho
Professor Titular do Departamento de Pediatria
Terapia Intensiva - Neonatologia
Instituto da Criança HCFMUSP
CRM 29.863

Assinatura e carimbo da Chefia
com data de aprovação
pelo Conselho do Departamento

____/____/____

APROVADO PELO CONSELHO DO
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA FMUSP
EM 19/06/15

Prof.ª Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi
Chefe
Departamento de Pediatria FMUSP

Aprovado em

ANEXO 3**FICHA DE AVALIAÇÃO E COLETA DE DADOS**

Nº _____

Data: ____/____/____

Horário: _____

Nome da Criança: _____

Idade: _____

Sexo: ()F ()M

Peso: _____

Altura: _____

Glasgow: _____

Ramsay: _____

Diagnóstico Clínico: _____

PIM2: _____

PCR de admissão UTI: _____ mg/L

Motivo que levou a IOT + VPM: ()IVA ()Eletivo

() PCR

() Outros: _____

Data IOT: ____/____/____

Tempo de VPM: _____ dias

COT nº: _____

Cuff: () Sim () Não

Pneumonia associada a VPM: () Sim () Não

Sedação/ analgesia: Qual (is)? _____

Parou de receber antes do TRE: () Sim () Não

PC:	PS:	PEEP:
FR:	Ti:	Vte:
FiO2:		

Modo ventilatório:
PS:
PEEP:
FiO2:

Aspiração antes do TRE: () Sim () Não

[illegible]

EtCO2:	EtCO2:	EtCO2:	EtCO2:	EtCO2:	EtCO2:	EtCO2:	EtCO2:
VFC: AF:	VFC: AF:	VFC: AF:	VFC: AF:	VFC: AF:	VFC: AF:	VFC: AF:	VFC: AF:
BF:	BF:	BF:	BF:	BF:	BF:	BF:	BF:
BF/AF:	BF/AF:	BF/AF:	BF/AF:	BF/AF:	BF/AF:	BF/AF:	BF/AF:

Teste ☐ Sim Porque? _____

Interrompido: ☐ Não

EOT: ☐ Sucesso (48h fora da IOT+VPM)

☐ Re-IOT Quantas horas pós-EOT? _____h

☐ VNIPP

Tempo de Internação em UTI: _____

Fisioterapeuta Responsável pela Coleta: _____

ANEXO 4

Comparação dos parâmetros avaliados (antes, durante e após o TRE) dos pacientes com doenças respiratórias entre os grupos falha/ sucesso da extubação de acordo com os momentos da avaliação

Variável	Momento de avaliação					P Sucesso Extubação	P Momento	P Interação
	5 min. antes	5 min.	15 min.	30 min.	45 min.			
Frequência cardíaca						0,364	0,940	0,996
Falha Extubação								
média ± DP	135,2 ± 19,7	134,9 ± 16,1	129,3 ± 12,7	133,8 ± 11,7	132 ± 9,8			
mediana (mín.; máx.)	136 (107; 178)	134 (112; 160)	132 (102; 141)	136 (114; 149)	131 (121; 143)			
Sucesso Extubação								
média ± DP	131,7 ± 22,8	130,2 ± 21	128,4 ± 19,9	128,8 ± 16,2	129,9 ± 17,9			
mediana (mín.; máx.)	134 (75; 163)	130 (97; 158)	128 (85; 162)	131 (102; 158)	131 (99; 160)			
Frequência respiratória						0,066	0,972	0,768
Falha Extubação								
média ± DP	32,6 ± 7,5	32,2 ± 5,4	34,6 ± 10,1	37,8 ± 8,4	35,6 ± 8,8			
mediana (mín.; máx.)	29 (25; 45)	33 (23; 41)	30,5 (23; 52)	36,5 (28; 48)	35,5 (22; 51)			
Sucesso Extubação								
média ± DP	36,1 ± 10,9	38,2 ± 13,5	36,9 ± 13	34,5 ± 10,7	37,8 ± 9,3			
mediana (mín.; máx.)	35 (24; 62)	34 (25; 74)	34 (22; 65)	31 (23; 64)	33,5 (28; 55)			
PAM						<0,001	<0,001	<0,001
Falha Extubação								
média ± DP	80,2 ± 9,1	79,5 ± 11	76,7 ± 13,7	76 ± 12,9	77,3 ± 12,5			
mediana (mín.; máx.)	79,7 (68; 95,3)	75 (71,7; 106)	71,5 (61,3; 105)	73,7 (64,7; 105,3)	74,7 (62; 103)			
Sucesso Extubação								
média ± DP	74,3 ± 17,4	76 ± 20,2	73,1 ± 14,1	76,4 ± 13,6	73 ± 12,5			
mediana (mín.; máx.)	66,7 (54,7; 107,7)	72,3 (54,7; 123,3)	72,7 (54,3; 94,7)	74,7 (51; 100)	75,3 (52; 95,3)			
SpO2						0,533	0,985	0,791
Falha Extubação								
média ± DP	0,95 ± 0,02	0,95 ± 0,04	0,96 ± 0,03	0,96 ± 0,04	0,95 ± 0,03			
mediana (mín.; máx.)	0,96 (0,91; 0,99)	0,96 (0,9; 1)	0,98 (0,91; 1)	0,97 (0,91; 0,99)	0,95 (0,89; 0,99)			
Sucesso Extubação								
média ± DP	0,96 ± 0,04	0,96 ± 0,04	0,96 ± 0,04	0,96 ± 0,04	0,96 ± 0,04			
mediana (mín.; máx.)	0,97 (0,87; 1)	0,97 (0,86; 1)	0,97 (0,88; 1)	0,97 (0,88; 1)	0,98 (0,89; 1)			
EtCO2						<0,001	<0,001	<0,001
Falha Extubação								
média ± DP	35,7 ± 7	35,1 ± 7	36,2 ± 12,1	35,6 ± 7,9	35,5 ± 7,1			
mediana (mín.; máx.)	36 (23; 49)	35 (23; 44)	35 (23; 69)	36 (26; 55)	35 (27; 53)			
Sucesso Extubação								
média ± DP	35,9 ± 5,9	36,3 ± 7,6	31,8 ± 5,7	31,3 ± 5	32,1 ± 4,6			
mediana (mín.; máx.)	34 (28; 47)	36 (28; 52)	32,5 (22; 39)	31 (23; 39)	33 (24; 37)			

Legenda: DP= desvio padrão; PAM= pressão arterial média aferida em mmHg; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio em %; EtCO₂= dióxido de carbono exalado

Comparações da PAM entre os grupos falha/ sucesso da extubação em relação aos momentos de avaliação

Desfecho/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
Falha Extubação	5 min. Antes - 5 min.	0,08	0,115	1	>0,999	-0,30	0,45
	5 min. Antes - 15 min.	2,45	0,149	1	<0,001	1,97	2,94
	5 min. Antes - 30 min.	4,74	0,172	1	<0,001	4,18	5,30
	5 min. Antes - 45 min.	2,80	0,193	1	<0,001	2,17	3,43
	5 min. - 15 min.	2,38	0,115	1	<0,001	2,00	2,75
	5 min. - 30 min.	4,67	0,146	1	<0,001	4,19	5,14
	5 min. - 45 min.	2,72	0,171	1	<0,001	2,16	3,28
	15 min. - 30 min.	2,29	0,115	1	<0,001	1,91	2,67
	15 min. - 45 min.	0,34	0,149	1	0,934	-0,14	0,83
	30 min. - 45 min.	-1,95	0,118	1	<0,001	-2,33	-1,56
Sucesso Extubação	5 min. Antes - 5 min.	2,85	0,091	1	<0,001	2,55	3,14
	5 min. Antes - 15 min.	11,05	0,124	1	<0,001	10,65	11,46
	5 min. Antes - 30 min.	7,23	0,150	1	<0,001	6,74	7,72
	5 min. Antes - 45 min.	11,29	0,174	1	<0,001	10,72	11,86
	5 min. - 15 min.	8,21	0,091	1	<0,001	7,91	8,50
	5 min. - 30 min.	4,39	0,124	1	<0,001	3,98	4,79
	5 min. - 45 min.	8,44	0,153	1	<0,001	7,94	8,94
	15 min. - 30 min.	-3,82	0,091	1	<0,001	-4,12	-3,52
	15 min. - 45 min.	0,24	0,128	1	>0,999	-0,18	0,65
	30 min. - 45 min.	4,06	0,095	1	<0,001	3,75	4,37
5 min. antes	Falha - Sucesso	4,76	0,105	1	<0,001	4,42	5,11
5 min.	Falha - Sucesso	7,54	0,091	1	<0,001	7,24	7,83
15 min.	Falha - Sucesso	13,37	0,091	1	<0,001	13,07	13,66
30 min.	Falha - Sucesso	7,25	0,092	1	<0,001	6,96	7,55
45 min.	Falha - Sucesso	13,26	0,102	1	<0,001	12,92	13,59

Comparações múltiplas de Bonferroni

Comparações do CO₂ exalado entre os grupos falha/ sucesso da extubação considerando os momentos da avaliação

Desfecho/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
Falha Extubação	5 min. Antes - 5 min.	1,82	0,058	1	<0,001	1,63	2,01
	5 min. Antes - 15 min.	5,94	0,075	1	<0,001	5,69	6,18
	5 min. Antes - 30 min.	7,32	0,087	1	<0,001	7,03	7,60
	5 min. Antes - 45 min.	5,86	0,098	1	<0,001	5,54	6,18
	5 min. - 15 min.	4,11	0,058	1	<0,001	3,92	4,30
	5 min. - 30 min.	5,50	0,074	1	<0,001	5,25	5,74
	5 min. - 45 min.	4,04	0,087	1	<0,001	3,75	4,32
	15 min. - 30 min.	1,38	0,058	1	<0,001	1,19	1,57
	15 min. - 45 min.	-0,08	0,075	1	>0,999	-0,32	0,17
	30 min. - 45 min.	-1,46	0,059	1	<0,001	-1,65	-1,27
Sucesso Extubação	5 min. Antes - 5 min.	0,65	0,047	1	<0,001	0,49	0,80
	5 min. Antes - 15 min.	-0,05	0,064	1	>0,999	-0,26	0,16
	5 min. Antes - 30 min.	0,76	0,078	1	<0,001	0,50	1,01
	5 min. Antes - 45 min.	0,48	0,089	1	<0,001	0,19	0,77
	5 min. - 15 min.	-0,70	0,047	1	<0,001	-0,86	-0,55
	5 min. - 30 min.	0,11	0,064	1	>0,999	-0,10	0,32
	5 min. - 45 min.	-0,17	0,078	1	>0,999	-0,42	0,09
	15 min. - 30 min.	0,81	0,047	1	<0,001	0,66	0,96
	15 min. - 45 min.	0,54	0,065	1	<0,001	0,32	0,75
	30 min. - 45 min.	-0,27	0,048	1	<0,001	-0,43	-0,12
5 min. antes	Falha - Sucesso	1,78	0,053	1	<0,001	1,61	1,96
5 min.	Falha - Sucesso	0,61	0,046	1	<0,001	0,46	0,76
15 min.	Falha - Sucesso	-4,21	0,046	1	<0,001	-4,36	-4,05
30 min.	Falha - Sucesso	-4,78	0,046	1	<0,001	-4,93	-4,63
45 min.	Falha - Sucesso	-3,59	0,052	1	<0,001	-3,76	-3,43

Comparações múltiplas de
Bonferroni

10. REFERÊNCIAS

1. Soares VC, Barbosa AP. Anatomia e fisiologia do sistema respiratório. In: Barbosa AP, Johnston C, Carvalho WB. *Insuficiência respiratória aguda*. São Paulo: Atheneu; 2010. p.1-26.
2. West JB. Controle da ventilação: como a troca gasosa é regulada. In: _____. *Fisiologia respiratória: princípios básicos*. São Paulo: Artmed; 2012. p. 147-66.
3. Dixit A, Prakash S. Effects of threshold inspiratory muscle training versus conventional physiotherapy on the weaning period of mechanically ventilated patients: a comparative study. *Int J Physiother Res*. 2014; 2(2):424-8.
4. Wilson JM, DiFiore JW. Respiratory physiology and care. In: Coran AG, Adzick NS, editors. *Pediatric Surgery*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2012. p. 109–123.
5. Barbosa AP, Johnston C, Carvalho WB. Insuficiencia Ventilatória Aguda. Vol 5. *Série Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal*. Editora Atheneu: São Paulo, 2010.
6. Kirakli C, Ediboglu O, Naz I, Cimen P, Tatar D. Effectiveness and safety of protocolized mechanical ventilation and weaning strategy of COPD patients by respiratory therapists. *J Thorac Dis*. 2014; 6(9):1180-6.
7. Estebán A, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 332(6):345-50.
8. Silva DCB, Shibata ARO, Farias JÁ, Troster EJ. How is mechanical ventilation employed in a pediatric intensive care unit in Brazil? *Clinics*. 2009; 64(12):1161-6.
9. Danaga, AR, Gut AL, Antunes LCO, Ferreira ALA F, Yamaguti FA, Christovan JC, Teixeira U, Guedes AV, Sasseron AB, Martin LC. Avaliação do desempenho diagnóstico e do valor de corte para o índice de respiração

- rápida e superficial na predição do insucesso da extubação. *J Bras de Pneum.* 2009; 35(6):541-7.
10. Khan N, Brown A, Venkataraman ST. Predictors of extubation success and failure in mechanically ventilated infants and children. *Crit Care Med.* 1996; 24(9):1568-79.
 11. Manczur TI, Grenough A, Pryor D, Rafferty GF. Comparison of predictors of extubation from mechanical ventilation in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2000; 1(1):28-32.
 12. Randolph AG, Wypij DW, Venkataraman ST, Hanson JH, Gedeit RG, Meert KL, et al. Effect of mechanical ventilation weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children. *JAMA.* 2002; 288(20):2561-8.
 13. Johnston C, Carvalho WB. Conceitos e definições dos termos utilizados no desmame e na extubação. In: Barbosa AP, Johnston C, Carvalho WB. *Desmame e extubação em pediatria e neonatologia.* São Paulo: Atheneu. 2010. p 35-46.
 14. Shi SS, Zhao ZY, Liu XW, Shu Q, Tan LH, Lin R, Shi Z, Fang X. Perioperative risk factors for prolonged mechanical ventilation following cardiac surgery in neonates and young infants. *American College of Chest Physicians.* 2008; 134:768-74.
 15. Jabour ER, et al. Evaluation of a new weaning index based on ventilatory endurance and the efficiency of gas exchange. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144:531-7.
 16. Piva J, Garcia PC, Amantéa S. Ventilação Mecânica em Pediatria. In: Piva J, Celiny Garcia P. *Medicina Intensiva em Pediatria.* Rio de Janeiro: Revinter. 2005. p 487-508.
 17. Carvalho WB, Souza RL, Souza N. *Emergência e Terapia Intensiva Pediátrica.* São Paulo: Atheneu, 2014.

18. Huang CT, Tsai YJ, Lin JW, Ruan SY, Wu HD, Yu CJ. Application of heart-rate variability in patients undergoing weaning from mechanical ventilation. *Critical Care*. 2014; 18(R21):1-9.
19. Hayashi LY, Gazzotti MR, Vidotto MC, Jardim JR. Incidence, indication and complications of postoperative reintubation after elective intracranial surgery. *São Paulo Med J*. 2013; 131(3):158-65.
20. Nemer SN, Barbas CSV. Predictive parameters for weaning from mechanical ventilation. *J Bras Pneumol*. 2011; 37(5):669-79.
21. Andrade LB, Melo TMA, Morais DFN, Lima MRO, Albuquerque EC, Martimiano PHM. Avaliação do teste de respiração espontânea na extubação de neonatos pré-termo. *Rev Bras Ter Intens*. 2010; 22(2):159-165.
22. Valenzuela J, Araneda P, Cruces P. Weaning from Mechanical Ventilation in Pediatrics. *State of the Art. Arch Bronconeumol*. 2014;50(3):105–112.
23. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007; 29: 1033-56.
24. Verceles AC, Diaz-Abad M, Geiger-Brown J, Scharf SM. Testing the prognostic value of the rapid shallow breathing index in predicting successful weaning in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Heart & Lung*. 2012; 41:546-52.
25. Carroll JL, Agarwal A. Development of ventilatory control in infants. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11(4):199-207.
26. Glover G, Connolly B, Gangi SD, Ayers L, Terblanche M, Beale R, Hart N. An observational cohort study to determine efficacy, adherence and outcome of the early initiation of pressure support ventilation during mechanical ventilation. *BMJ Open Resp Res*. 2014;1:e000028.

-
27. Sant'Anna GM, Keszler M. Weaning infants from mechanical ventilation. *Clin Perinatol*. 2012; 39:543-62.
 28. Carvalho WB, Hirschheimer MR, Proença Filho JO, Freddi NA, Troster EJ. *Ventilação Pulmonar Mecânica em pediatria e neonatologia*. São Paulo: Atheneu, 2005.
 29. I Consenso de Ventilação Mecânica em Pediatria, 2015. Site: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/I-CONSENSO-BRASILEIRO-DE-VENTILACAO-MECANICA-EM-PEDIATRIA-E-NEONATOLOGIA.pdf
 30. Sarkar S, Donn SM. In support of pressure support. *Clin Perinatol*. 2007; 34:117-28.
 31. Jordan J, Rose L, Dainty KN, Noyes J, Blackwood B. Factors that impact on the use of mechanical ventilation weaning protocols in critically ill adults and children: a qualitative evidence-synthesis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 1-82.
 32. Caroleo S, Agnello F, Abdallah K, Santangelo E, Amantea B. Weaning from mechanical ventilation: an open issue. *Minerva Anestesiologica*. 2007; 73:417-27.
 33. Zeggwagh AA, Abouqal R, Madani N, Zekraoui A, Kerkeb O. Weaning from mechanical ventilation: a model for extubation. *Intensive Care Med*. 1999; 25:1077-83.
 34. Seely AJE, et al. Do heart and respiratory rate variability improve prediction of extubation outcomes in critically ill patients? *Critical Care*. 2014; 18(R65):1-12.
 35. Wielenga JM, Van den Hoogen A, Van Zanten HA, Helder O, Bol B, Blackwood B. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of invasive mechanical ventilation in newborn infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 1-17.

-
36. Bancalari E, Claure N. Strategies to accelerate weaning from respiratory support. *Early Human Development*. 2013; 89SI:S4-6.
 37. Bacci SLLS, Pereira JM, Chagas ACS, Carvalho LS, Azevedo VMGO. Role of physical therapists in the weaning and extubation procedures of pediatric and neonatal intensive care units: a survey. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2019; 23(4):317-23.
 38. Shalish W, Anna GMS. The use of mechanical ventilation protocols in Canadian neonatal intensive care units. *Paediatr Child Health*. 2015; 20(4):E13-9.
 39. Ellis SM, Dainty KN, Munro G, Scales DC. Use of mechanical ventilation protocols in intensive care units: a survey of current practice. *J Crit Care*. 2012; 27(6):556-63.
 40. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, Murray DM, Murphy BP, Ahearne CE, Boylan GB. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58(12):1242-8.
 41. Bashir RA, Espironza L, Vayalthrikkovil S, Buchhalter J, Irvine L, Bello-Espinosa L, Mohammad K. Implementation of neurocritical care program: improved seizure detection and decreased antiseizure medication at discharge in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2016; 64:38-43.
 42. Harris ML, Malloy KM, Lawson SN, Rose RS, Buss WF, Mietzsch U. Standardized treatment of neonatal status epilepticus improves outcome. *J Child Neurol*. 2016; 31(14):1546-54.
 43. Green MS, Sehgal S, Tariq R. Near-Infrared Spectroscopy: The New Must Have Tool in the Intensive Care Unit? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 20(3):213-24.

-
44. Balakrishnan B, Dasgupta M, Gajewski K, Hoffmann RG, Simpson PM, Havens PL, Hanson SJ. Low near infrared spectroscopic somatic oxygen saturation at admission is associated with need for lifesaving interventions among unplanned admissions to the pediatric intensive care unit. *J Clin Monit Comput.* 2018;32(1):89-96.
 45. Kogan D, Jain A, Kimbro S, Gutierrez G, Jain V. Respiratory Inductance Plethysmography Improved Diagnostic Sensitivity and Specificity of Obstructive Sleep Apnea. *Respir Care* 2016; 61(8):1033-7.
 46. Jacinto CP, Gastaldi AC, Aguiar DY, Maida KD, Souza HCD. Physical therapy for airway clearance improves cardiac autonomic modulation in children with acute bronchiolitis. *Braz J Phys Ther.* 2013; 17(6):533-40.
 47. Carvalho WB, Fonseca MC, Johnston C. Electric impedance tomography, the final frontier is close: the bedside reality. *Crit Care Med.* 2007; 35(8):1996-7.
 48. Walsh BK, Smallwood CD. Electrical impedance tomography during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2016; 61(10):1417-24.
 49. Ngo C, Dippel F, Tenbrock K, Leonhardt S, Lehmann S. Flow-volume loops measured with electrical impedance tomography in pediatric patients with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53(5):636-644.
 50. Martell R, Macartney JT, Portnik D. New technology and chain of safety. *Healthcare Management Forum.* 2017; 30(1):4-9.
 51. Johnston C, Krebs V L J, Carvalho W B, Carneiro-Sampaio M. Early Mobilization in PICU: Are We on Time? *Curr Treat Options in Peds.* 2019. doi:10.1007/s40746-019-00172-5.
 52. Johnston C. Índices preditivos de desmame e extubação. In: Barbosa AP, Johnston C, Carvalho WB. *Desmame e extubação em pediatria e neonatologia.* São Paulo: Atheneu. 2010. p 111-28.

-
53. Chowdhury O, Wedderburn CJ, Duffy D, Greenough A. CPAP review. *Eur J Pediatr*. 2012; 171:1441-8.
 54. Farias JA et al. Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: a multicenter study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13(2):158-64.
 55. Mhanna MJ, Anderson IM, Iyer NP, Baumann A. The use of extubation readiness parameters: a survey of pediatric critical care physicians. *Respiratory Care*. 2014; 59(3):334-9.
 56. Tume LN, Kneyber MC, Blackwood B, Rose L. Mechanical ventilation, weaning practices and decision making in European PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(4):182-8.
 57. Al-Mandari H, Shalish W, Dempsey E, Keszler M, Davis PG, Sant'Anna G. International survey on peri extubation practices in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100(5):428-31.
 58. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*. 1996; 335:1864-9.
 59. Esteban A, Alia I, Tobbin MJ. Effects of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:512-8.
 60. Esteban A, Alia I. Clinical management of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1998; 24:999-1008.
 61. Matic I, Majeric-Kogler V. Comparison of pressure support and T-tube weaning from mechanical ventilation: randomized prospective study. *Croat Med J*. 2004; 45:162-6.
 62. Perren A, Domenighetti G, Mauri S et al. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30- min

- or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2002; 28:1058-63.
63. Mahmoud TA, Tawfik MAM, Abd El Naby SA, Abo El Fotoh WMM, Saleh NY, Abd El Hady NMS. Neurophysiological study of critical illness polyneuropathy and myopathy in mechanically ventilated children; additional aspects in paediatric critical illness comorbidities. *Eur J Neurol.* 2018; 25 (7):991-e76.
64. Jonhston C, Carvalho WB, Piva J, Garcia PCR, Fonseca MC. Risk factors for extubation failure in infants with severe acute bronchiolitis. *Respir Care.* 2010; 55(3) 328-33.
65. Noizet O, Leclerc F, Sadik A. Does taking endurance into account improve the prediction of weaning outcome in mechanically ventilated children? *Critical Care.* 2005; 9:798-807.
66. Vitacca M, Paneroni M, Bianchi L. Maximal inspiratory and expiratory pressure measurement in tracheotomised patients. *Eur Respir J.* 2006; 27:343-9.
67. Meade MO, Guyatt G, Butler R. Trials comparing early vs late extubation following cardiovascular surgery. *Chest.* 2001; 120:445S-53S.
68. Esteban A, Alia I, Gordo F. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156:459-65.
69. Brown BR. Understanding mechanical ventilation: patient monitoring, complications and weaning. *J Okla State Med Assoc.* 1994; 87:411-8.
70. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. *Crit Care.* 2011; 15(4):229.

-
71. Kenaan M, Gajera M, Goonewardena SN. Hemodynamic assessment in the contemporary intensive care unit: a review of circulatory monitoring devices. *Crit Care Clin.* 2014; 30(3):413-45.
72. Bento L, Fonseca-Pinto R, Póvoa P. Monitorização do sistema nervoso autónomo em ambientes de cuidados intensivos como ferramenta de prognósticos. Revisão Sistemática. *Rev Bras Ter Intens.* 2017; 29(4):481-9.
73. Latremouille S, Al-Jabri A, Lamer P, Kanbar L, Shalish W, Kearney RE, Sant'Anna GM. Heart Rate Variability in Extremely Preterm Infants Receiving Nasal CPAP and Non-Synchronized Noninvasive Ventilation Immediately After Extubation. *Respiratory Care.* 2018; 63(1):62-9.
74. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, Seyfarth T. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol.* 2001; 96(6):528-38.
75. Berntson GG, Bigger JT Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997; 34(6):623-48.
76. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1963; 87:814-26.
77. Winchell RJ, Hoyt DB. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. *J Surg Res.* 1996; 63(1):11-6.
78. Gang Y, Malik M. Heart rate variability in critical care medicine. *Curr Opin Crit Care.* 2002; 8(5):371-5.
79. Arcentales A, Caminal P, Diaz I, Benito S, Giraldo BF. Classification of patients undergoing weaning from mechanical ventilation using the coherence between heart rate variability and respiratory flow signal. *Physiol Meas.* 2015; 36(7):1439-52.

-
80. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93:1043–65.
81. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2003; 90:317–25.
82. Malpas SC. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282:6–20.
83. Precup D, Robles-Rubio CA, Brown KA, Kanbar L, Kaczmarek J, Chawla S, Sant'Anna GM, Kearney RE. Prediction of extubation readiness in extreme preterm infants based on measures of cardiorespiratory variability. *34th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 2012; 5630-33.
84. Shen HN, Lin LY, Chen KY, Kuo PH, Yu CJ, Wu HD, Yang PC. Changes of heart rate variability during ventilator weaning. *Chest*. 2003; 123:1222–8.
85. Kaczmarek J, Chawla S, Marchica C, Dwaihy M, Grundy L, Sant'Anna GM. Heart rate variability and extubation readiness in extremely preterm infants. *Neonatology*. 2013; 104:42-8.
86. Taskar V, John J, Larsson A, Weterberg T, Jonson B. Dynamics of carbon dioxide elimination following ventilator resetting. *Chest*. 1995;108(1):196-202.
87. Yang J, Chen B, Burk K, Wang H, Zhoul J. A mainstream monitoring system for respiratory CO₂ concentration and gasflow. *J Clin Monit Comput*. 2015; DOI 10.1007/s10877-015-9739-y.
88. Jaffe MB. Using the features of the time and volumetric capnogram for classification and prediction. *J Clin Monit Comput*. 2017; 31:19–41.
89. Balogh AL, Petak F, Fodor GH, Tolnai J, Csorba Z, Babik. Capnogram slope and ventilation dead space parameters: comparison of mainstream

- and sidestream techniques. *British Journal of Anaesthesia*.2016; 117(1):109–17.
90. Raseira CC, Gewehr PM, Domingues AMT. PETCO₂ measurement and feature extraction of capnogram signals for extubation outcomes from mechanical ventilation. *Physiol Meas*. 2015; 36:231–42.
91. Raseira CC. Análise quantitativa da pressão de dióxido de carbono expirado por capnografia como índice preditivo de sucesso na retirada da ventilação mecânica invasiva em pediatria. *Tese de doutorado – Universidade Tecnológica Federal do Paraná*. Curitiba/ PR, p. 54. 2015.
92. Amaral JLG, Ferreira, ACP, Ferez D, Geretto P. Respiration Monitoring: Oximetry and Capnography. *Rev Bras Anest*.1992; 42(1):51-8.
93. Ferreira FV. Avaliação da eficácia do teste de respiração espontânea na predição do sucesso da extubação no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças: estudo randomizado-controlado. *Tese de doutorado – USP*. Ribeirão Preto/ SP, p. 49. 2018.
94. McConville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med*. 2012; 367(23):2233-9.
95. Jonhston C, Silva PSL. Weaning and extubation in pediatrics. *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2012; 8:68-78.
96. Soo Hoo GW, Park L. Variations in the measurement of weaning parameters: a survey of respiratory therapists. *Chest*. 2002; 121(6):1947-55.
97. Newth CJ, Venkataraman S, Willson DF, Meert KL, Harrison R, Dean JM, Pollack M, Zimmerman J, Anand KJ, Carcillo JA, Nicholson CE, Eunice Shriver Kennedy National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10(1):1-11.

-
98. Haberthur C, Mols G, Elsasser S et al. Extubation after breathing trials with automatic tube compensation, T-tube, or pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46:973-9.
 99. Elrazek EA. Randomized prospective crossover study of biphasic intermittent positive airway pressure ventilation (BIPAP) versus pressure support ventilation (PSV) in surgical intensive care patients. *Middle East J Anesthesiol*. 2004; 17:1009-21. .
 100. Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, Barbas CS, Ferraro AA, Faria LS, Bouso A, Panico FF, Delgado AF. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation: A randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2011; 39(11):2526-33.
 101. Jonhston C, Piva J, Carvalho WB, Garcia PCR, Fonseca MC, Hommerding P. Post cardiac surgery In children: extubation failure predictor's. *Rev Bras Ter Intens*. 2008;20:57-62.
 102. Southall DP, Scherchtman VL, Raetz SL, Garfinkel A, Wilson AJ, Harper RM. Dynamic analysis of cardiac R-R intervals in normal infants and in infants who subsequently succumbed to the sudden infant death syndrome. *Pediatr Res*. 1992; 31:606-12.
 103. Karmali SN, Sciusco A, May SM, Ackland GL. Heart rate variability in critical care medicine: a systematic review. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2017; 5-33. DOI 10.1186/s40635-017-0146-1.
 104. Marsilio LE, Manghi T, Carrolls MS, Balmert LC, Wainwrights MS. Heart rate variability as a marker of recovery from critical illness in children. *PLoS ONE*. 2019; 14(5):e0215930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215930>.
 105. Abu-Harb M, Bell F, Finn A, Rao WH, Nixon L, Shale D, Everard ML. IL-8 and neutrophil elastase levels in the respiratory tract of infants with RSV bronchiolitis. *Eur Respir J*. 1999; 14:139-43.

-
106. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, Sidney S, Kiang Liu and Seeman T. RR Interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA Study. *Mol Med*. 2007; 13(3-4):178-84.
 107. Marsland AL, Gianaros PJ, Prather AG, Jennings JR, Neumann SA and Manuck SB. Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability. *Psychosomatic Medicine*. 2007;69:709-16.
 108. Salgado CM, Carvalhaes JTA. Hipertensão arterial na infância. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79(Supl 1): S115-S24.
 109. Massin M, Von Bernuth G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. *Pediatr Cardiol*. 1997; 18:297-302.
 110. Jaffe MB. Infrared measurement of carbon dioxide in the human breath: 'breathe-through' devices from tyndall to the present day. *Anesth Analg*. 2008; 107:890-904.
 111. Hubble CL, Gentile M A, Tripp DS, Craig DM, Meliones JN, Cheifetz IM. Deadspace to tidal volume ratio predicts successful extubation in infants and children. *Crit Care Med*. 2000; 28:2034–40.
 112. Riley CM. Continuous capnography in pediatric intensive care. *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnc.2017.01.010>.