CARLOS FREDERICO DANTAS ANJOS

Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva em vias aéreas, em pacientes HIV/AIDS com lesão pulmonar aguda e insuficiência respiratória: estudo de avaliação do melhor valor de PEEP

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa: Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia

Orientador: Prof. Dr. Augusto Scalabrini Neto

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Anjos, Carlos Frederico Dantas
Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva em vias aéreas, em pacientes HIV/AIDS com lesão pulmonar aguda e insuficiência respiratória : estudo de avaliação do melhor valor de PEEP / Carlos Frederico Dantas Anjos. -- São Paulo, 2011.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia.
Orientador: Augusto Scalabrini Neto.

Descritores: 1.Síndrome da imunodeficiência adquirida 2.Insuficiência respiratória 3.Respiração artificial 4.Ventilação não invasiva com pressão positiva 5.Lesão pulmonar aguda 6.Pneumonia 7.Doença grave

USP/FM/DBD-206/11

DEDICATÓRIA

Ao meu pai José Carlos *“in memoriam”* e a minha mãe Sônia Margarida pelo exemplo de união, família, integridade, apoio e vida dedicada aos filhos.

Às minhas queridas mulher e filhas, Maria Angela, Ana Paula e Ana Luiza pelo amor, estrutura e família que tenho, exemplos de companheirismo e dedicação a tudo o que fazem.

Às minhas irmãs por sermos tão juntos e distantes.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Augusto Scalabrini Neto, meu orientador, a quem agradeço o desafio de me orientar, o apoio durante as matrículas das disciplinas e orientações finais durante a conclusão deste estudo.

Ao Dr. Marcelo Park pelo exemplo de pessoa, pai, profissional, saber médico, dedicação, pesquisador, orientador e amigo. Sou muito grato por ser o responsável maior pela minha preparação para a qualificação, elaboração do manuscrito e da tese, revisões e conclusões finais deste estudo.

Sou muito grato ao Dr. Guilherme de Paula Pinto Schettino que, desde o início, foi o responsável pela ideia e desenho deste estudo, me orientando, mesmo à distância, nos ajustes do ventilador, coleta dos dados e, mais recentemente, nas revisões do manuscrito para a publicação.

Aos Profs. Drs. Antonio Carlos Lopes, Francisco Vargas e Carlos Carvalho pelo encaminhamento inicial e indicação do Dr. Guilherme Schettino como meu orientador inicial.

À minha querida filha Ana Paula Bianconcini Anjos, doutoranda pela FFCL-USP, pela revisão do texto.

Ao Dr. Lucas Medeiros, ex-diretor do Pronto Socorro (PS) do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), que não poupou esforços para que eu pudesse realizar este trabalho, dando-me todo o apoio Institucional.

Ao meu colega e amigo, Dr. Vladimir Silva de Souza, pelo exemplo de pessoa, profissional, colega, amigo e dedicação aos pacientes e ao ensino da infectologia. Desde o início, ao seu modo, acreditou e defendeu a ventilação não invasiva.

Aos colegas e amigos da minha equipe médica (Equipe-9) do PS do IIER, Drs. Vladimir Souza, Sérgio Ernesto, Glória Brunetti, Sandra Tardochi, Marcelo Abramczyk, Roseli Bossolan e, mais recentemente, João Cruz, pela triagem dos casos, ajuda na randomização, anotações nas fichas clínicas, confiança no trabalho, apoio e retaguarda nas diferentes etapas desta longa caminhada.

Sou grato ao Dr. Péricles Duarte pelas suas considerações iniciais a respeito da ventilação mecânica não invasiva em pacientes com hipoxemia e orientações quanto a adaptação do Bird Mark-7 para realização de VNI.

Ao Dr. Reinaldo Salomão, com quem iniciei a ideia de pós-graduação.

Sou grato ao Prof. Dr. Irineu Tadeu Velasco pela minha aceitação como aluno da pós graduação na Disciplina de Emergências Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e por ter sido o meu primeiro orientador.

Ao Prof. Dr. Paulo Rossi por sua inestimável ajuda em determinar o tamanho apropriado da amostra deste estudo.

A todos os colegas médicos do Pronto Socorro do IIER que, cada um no seu dia de trabalho, contribuíram com a triagem dos casos, confiança no trabalho e apoio ao tipo de estudo.

Sou grato ao Dr. Luís Monteiro da Cruz Neto que, quando entrei por concurso no HC-FMUSP durante a entrevista perguntou-me: por que HC? E a minha resposta foi: para aprender! E ele acreditou! Depois já como médico assistente da UTI-PSM-HC, agradeço ao apoio que ele me deu quando fui Diretor Clínico do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Como chefe, um exemplo de coleguismo, compreensão e companheirismo.

Ao Dr. Leandro Taniguchi, pelo saber médico, companheirismo, orientações durante a qualificação e disponibilidade para ouvir, orientar e tirar aquelas dúvidas básicas.

Ao Dr. Pedro Caruso, pelas orientações durante a ausência do Dr. Guilherme Schettino e na qualificação.

Aos médicos residentes do IIER fonte de saber, colaboração e desprendimento para o aprendizado e qualidade do atendimento aos pacientes.

Às funcionárias da Pós-Graduação da Disciplina de Emergências Clínicas, Angélica Belém de Souza e Rose Cler Ferreira pelos incansáveis e-mails de normas, orientações, prazos, cobranças e caminhos a seguir para a concretização deste trabalho.

Às funcionárias da Disciplina de Emergências Clínicas, Cristina Gallerani e Clélia Maria Pereira pelo apoio.

Aos funcionários do Pronto Socorro do IIER que me deram todo o apoio operacional, na coleta das gasometrias, exames laboratoriais, realização das radiografias, medicações e monitorização dos pacientes.

Aos funcionários do laboratório do IIER pelo profissionalismo, apoio e colaboração na realização das gasometrias arteriais.

Aos funcionários das Bibliotecas do IIER e da FMUSP pelas inestimáveis ajudas na seleção de periódicos, realização das fotocópias, facilitação de acesso à internet e na elaboração da Ficha Catalográfica.

À D. Nanci, primeira paciente que realizou VNI no PS do IIER com Bird Mark-7 adaptado, a lembrança do seu sorriso quando da alta para casa.

Ao Diógenes, *“in memorian”,* outro paciente que pela sua condição de doente pulmonar crônico e AIDS sempre dizia, ao seu jeito, “boto fé nesta máscara Dr. Fred”.

Finalmente, aos que não acreditaram na VNI, obrigado pela possibilidade do desafio. Até por que: “Antes dessa máscara, doutor, os pacientes morriam igual a passarinho” (Auxiliar de Enfermagem do PS do IIER, “*in memoriam”*).

Esta tese 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 Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas
Lista de tabelas
Lista de figuras
Resumo
Abstract
1 INTRODUÇÃO 1
1.1 Epidemiologia 2
1.2 O impacto dos antirretrovirais 2
1.3 O acometimento respiratório 5
1.4 A VMI e a VNI na IRpA hipoxêmica 12
1.5 A VNI nos pacientes com AIDS 15
2 OBJETIVOS 17
2.1 Primário 18
2.2 Secundários 18
3 MÉTODOS 19
3.1 Amostra do estudo 21
3.2 Procedimentos do estudo 22
3.3 Análise estatística 24
4 RESULTADOS 26
5 DISCUSSÃO 40
5.1 Considerações sobre a morbidade e a mortalidade dos pacientes 41
5.2 Considerações sobre a IRpA e uso de VNI em AIDS 46
5.3 Limitações do estudo 52
5.4 Considerações finais 53
6 CONCLUSÕES 54
7 REFERÊNCIAS 56

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA-RM	Análise de Variância de Medidas Repetidas
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BAL	Lavado Bronco Alveolar
CD_4	Linfócitos T CD_4
CD_8	Linfócitos T CD_8
CDC	Centers for Disease Control
CMV	Citomegalovírus
CO_2	Gás Carbônico
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas
CRF	Capacidade Residual Funcional
$D(A\text{-}a)O_2$	Gradiente Alvéolo-arterial de Oxigênio
DAD	Dano Alveolar Difuso
EPAP	Pressão Expiratória Positiva nas Vias Aéreas
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência Cardíaca
FiO_2	Fração inspirada de Oxigênio
FR	Frequência Respiratória
GOLD	Estratégia Global para Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IIER	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
IOT	Intubação orotraqueal
IPAP	Pressão Inspiratória Positiva nas Vias Aéreas
IRpA	Insuficiência respiratória aguda
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
MS	Ministério da Saúde
O_2	Oxigênio
P/V	Curva Pressão Volume
$PaCO_2$	Pressão arterial de gás carbônico
PaO_2	Pressão arterial de oxigênio
PaO_2/FiO_2	Relação PaO_2/FiO_2

VAP	Ventilação Assistida Proporcional
PB	Pneumonia bacteriana
PCP	Pneumocistose
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
PS	Pronto Socorro
PSV	Ventilação com Pressão Suporte
RCTs	Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados
SD	Desvio Padrão
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SIDA/AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SpO_2	Saturação periférica de oxigênio
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SRI	Síndrome da Reconstituição Imune
TARV	Terapia antirretroviral combinada
TB	Tuberculose
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
V/Q	Ventilação Perfusão
VCO_2	Consumo de CO_2
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VNI	Ventilação Não Invasiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais e fisiológicas na admissão, diagnósticos, medidas de suporte e desfechos dos 30 pacientes 28

Tabela 2 - Dados respiratórios, hemodinâmicos e metabólicos dos pacientes durante o estudo 31

Tabela 3 - Características relevantes dos pacientes internados entre sobreviventes e não sobreviventes 35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Momentos de coletas dos dados ao longo do estudo.....23

Figura 2 - Variáveis respiratórias dos pacientes durante os períodos de titulação da PEEP.....29

Figura 3 - Quantificação subjetiva da sensação de dispneia relatada pelos pacientes.....32

Figura 4 - Alterações na PaO_2/FiO_2, $PaCO_2$ e frequência respiratória do ponto de referência basal a primeira PEEP randomizada 30

Figura 5 - A importância da frequência respiratória após 20 minutos de PEEP de 10 cmH_2O 34

Figura 6 - Probabilidade de sobrevida em 60 dias (Painel A) e probabilidade de estar livre de ventilação mecânica em 28 dias (Painel B) 33

RESUMO

Anjos CFD. *Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva em vias aéreas, em pacientes HIV/AIDS com lesão pulmonar aguda e insuficiência respiratória: estudo de avaliação do melhor valor de PEEP* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 76 p.

INTRODUÇÃO: A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é atualmente uma pandemia, e as doenças pulmonares são a principal causa de morbidade e mortalidade dos pacientes com AIDS. Nesse sentido, as infecções respiratórias são frequente causa de hipoxemia e morte. Os pacientes com AIDS e insuficiência respiratória hipoxêmica frequentemente necessitam de ventilação mecânica invasiva, a qual é independentemente associada com mortalidade. A ventilação não invasiva com pressão positiva refere-se à oferta de assistência ventilatória mecânica sem a necessidade de invasão artificial das vias aéreas, sendo reconhecida por melhorar a oxigenação e a dispneia dos pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica, principalmente se aplicada de forma sequencial e progressiva, e esta pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica invasiva nestes pacientes. Tendo em vista as incertezas quanto à resposta da oxigenação a PEEP nos pacientes com AIDS com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica e usando o racional da pressurização progressiva das vias aéreas e seu potencial benefício na oxigenação sanguínea, nós fizemos a hipótese de que o incremento sequencial dos níveis de PEEP até 15 cmH_2O pode melhorar a oxigenação sanguínea sem afetar o conforto e a hemodinâmica do paciente. O objetivo principal deste estudo foi investigar os efeitos de diferentes sequências de níveis de PEEP aplicado de forma não invasiva sobre as trocas gasosas, a sensação de dispneia e os padrões hemodinâmicos em pacientes com AIDS e insuficiência respiratória aguda hipoxêmica. O objetivo secundário foi avaliar o tempo livre de ventilação mecânica invasiva em 28 dias e a mortalidade hospitalar em 60 dias. MÉTODOS: Foram estudados 30 pacientes adultos com HIV/AIDS e insuficiência respiratória aguda hipoxêmica. Todos os pacientes receberam uma sequência randomizada de PEEP não invasivo (os valores usados foram 5, 10 ou 15 cmH_2O) por vinte minutos. A PEEP foi fornecida através de máscara facial com pressão suporte (PSV) de 5 cmH_2O e uma FiO_2 = 1. Um período de “washout” de 20 minutos com respiração espontânea foi permitido entre cada PEEP. Variáveis clínicas e uma gasometria arterial foram registradas após cada etapa de PEEP. RESULTADOS: Analisando os 30 pacientes, a oxigenação melhorou linearmente com a elevação da PEEP, contudo, estudando os pacientes conforme a PEEP inicial randomizada, a oxigenação foi similar independentemente da primeira PEEP randomizada (5, 10 ou 15 cmH_2O), e somente o subgrupo com PEEP inicial = 5 cmH_2O melhorou mais a oxigenação quando PEEPs maiores foram usadas. A $PaCO_2$ também aumentou junto com a elevação da PEEP, especialmente com uma PEEP = 15 cmH_2O. O uso de PSV = 5 cmH_2O foi associado com significante e consistente melhora da sensação subjetiva de dispnéia e da frequência respiratória com PEEP de 0 a 15 cmH_2O. CONCLUSÕES: Os pacientes com SIDA e insuficiência respiratória hipoxêmica melhoram a oxigenação com a elevação progressiva e sequencial da PEEP até 15

cmH_2O, contudo a elevação da $PaCO_2$ limita a PEEP até 10 cmH_2O. Uma PSV = 5 cmH_2O promove uma melhora da sensação subjetiva da dispnéia independentemente do uso de PEEP.

DESCRITORES: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Insuficiência Respiratória, Ventilação Não Invasiva com Pressão Positiva, Lesão Pulmonar Aguda, Pneumonia e Doença Grave

SUMMARY

Anjos, CFD. *Noninvasive ventilation with positive airway pressure in HIV/AIDS patients with acute lung injury and respiratory failure: study to assess the best level of PEEP* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011. 76 p.

INTRODUTION: The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is a pandemic, and lung diseases are the leading cause of morbidity and mortality and are often associated with respiratory infections, hypoxemia and death. The noninvasive ventilation with positive pressure refers to the provision of mechanical ventilatory assistance without the need for artificial airway invasion, being recognized for improving oxygenation and dyspnea in patients with hipoxemic respiratory failure. Patients with AIDS and hypoxemic respiratory failure often require invasive mechanical ventilation, which is independently associated with mortality. Given the uncertainties about response in oxygenation with PEEP in patients with AIDS with acute hypoxemic respiratory failure and using the rational for progressive pressurization of the airway and its potential benefits on blood oxygenation, we made the hypothesis that increased levels of sequential PEEP up to 15 cmH_2O may improve blood oxygenation without affecting the comfort and hemodynamics of the patient. The main objective of this study was to investigate the effects of different sequences of PEEP levels on gas exchange, the sensation of dyspnea and hemodynamics in patients with AIDS and acute hypoxemic respiratory failure. The secondary objective was to assess the time free of invasive mechanical ventilation in 28 days and hospital mortality within 60 days. METHODS: We studied 30 adults patients with HIV/AIDS and acute hypoxemic respiratory failure. All patients received a randomized sequence of noninvasive PEEP (the values used were 5,10 or 15 cmH_2O) for twenty minutes. PEEP was delivered via face mask with pressure support (PSV) of 5 cmH_2O and FiO_2 = 1. A washout period of 20 minutes with spontaneous breathing was allowed between each PEEP trial. Clinical variables and arterial blood gases were recorded after each PEEP step. RESULTS: Analyzing the 30 patients, oxygenation improved linearly with increasing PEEP, however studying the patients randomized according to the initial PEEP, oxygenation was similar regardless of the first randomized PEEP (5,10 or 15 cmH_2O), and only the subgroup with initial PEEP = 5 cmH_2O further improve the oxygenation when high PEEP were used. The $PaCO_2$ also rose beside the PEEP elevation, especially with a PEEP = 15 cmH_2O. The use of PSV = 5 cmH_2O was associated with significant and consistent improvement of subjective sensation of dyspnea and respiratory rate with a PEEP from 0 to 15 cmH_2O. CONCLUSION: AIDS-patients with hypoxemic respiratory failure improve oxygenation with a progressive sequential elevation of PEEP up to 15 cmH_2O, however the elevation of $PaCO_2$ limit the PEEP up to 10 cmH_2O. A PSV = 5 cmH_2O promotes an improvement of subjective sensation of dyspnea independently from the use of PEEP.

DESCRIPTORS: Acquired immunodeficiency syndrome, respiratory insufficiency, non-invasive positive-pressure ventilation, acute lung injury, pneumonia and critical illness.

1 INTRODUÇÃO

1.1 *Epidemiologia*

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) [1] é uma pandemia [2], estimando-se na atualidade, que 33,3 milhões de pessoas vivam com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e que cerca de 25 milhões morreram desde o início da pandemia [3]. Atualmente, não há uma região do mundo que não foi acometida pela AIDS [4]. Felizmente, está havendo uma certa estabilização da expansão mundial da pandemia de AIDS, inclusive no Brasil [5].

No período de 1999 a 2009, o número de casos novos de HIV diminuiu de 3,1 milhões para cerca de 2,6 milhões e no período de 2004 a 2009 o número de mortes relacionadas à AIDS diminuiu de 2,1 milhões para 1,8 milhões [3]. No Brasil, entre 1980 e 2010, foram notificados 592.914 casos de AIDS com 229.222 mortes [5] e a taxa de incidência variou de 21,7/100.000 para 20,1/100.000 habitantes no período de 2002 a 2010 [5].

1.2 *O impacto dos antiretrovirais*

Muitos progressos têm sido alcançados globalmente no enfrentamento da pandemia de AIDS, principalmente no campo da terapia

antirretroviral combinada (TARV) quando, atualmente, mais de 5 milhões de pessoas estão recebendo tratamento para o HIV, um crescimento de treze vezes sobre o número de pessoas em tratamento desde o ano de 2004 [3].

No Brasil, o acesso universal a TARV desde 1996 causou um notável impacto na morbi-mortalidade, com coeficiente de mortalidade por AIDS caindo de 9,6/100.000 habitantes em 1996 para 6,2/100.000 em 2010, mantendo também tendência de estabilidade [5].

Nos diferentes períodos da pandemia, a mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em UTI sofreu importantes variações. No início, entre 1981-1985, a mortalidade variou de 69% a 100%, com sobrevida média de sete meses [6].Na era pré-TARV, entre 1986-1995, com o advento do uso de corticosteroides no tratamento da pneumocistose (PCP), houve melhora da sobrevida de 13% para 40% [6]. A partir de 1996, com o advento da TARV, houve uma diminuição dramática na incidência de infecções oportunísticas e das taxas de mortalidade [7-10]; inclusive dos pacientes com doença grave [11], confirmando uma tendência de melhora da sobrevida nos pacientes com HIV/AIDS.

Estes fatos demonstram que a TARV produziu significante declínio na morbi-mortalidade da AIDS, aumentou a expectativa de vida dos pacientes infectados pelo HIV e diminuiu a incidência de doenças associadas a AIDS, sendo talvez o principal fator para que os indivíduos infectados pelo HIV estejam vivendo mais e com melhor qualidade de vida [12-14].

Não obstante esses avanços, ainda enfrentamos grandes desafios como, por exemplo, a realização do diagnóstico precoce. No Brasil, atualmente são estimados que cerca de 630 mil pessoas vivam com o vírus do HIV e que pelo menos 255 mil pessoas desconhecem ou nunca fizeram o teste para possível diagnóstico [5].

Mais recentemente, observa-se novas tendências no comportamento da doença, com mudanças importantes no perfil de morbidade da infecção com o aparecimento de processos patológicos como a síndrome da reconstituição imune, linfomas, lipodistrofias, dislipidemias, osteopenias, doenças cardiovasculares, hipertensão pulmonar, hiperlactatemia entre outros [15-18]; como também no perfil de mortalidade, com aumento da proporção de mortes atribuídas a doenças não relacionadas à AIDS como doenças hepáticas, endócrinas, cardiovasculares, pulmonares e neoplasias.

Tais alterações são reflexos de uma combinação de fatores como o aumento da prevenção, o uso crescente de TARV e o prolongamento da sobrevida, contribuindo assim para a cronicidade da doença e o aumento do número de pessoas vivendo com HIV/AIDS [3]. Por exemplo, no Brasil, nos períodos de 1999 a 2004 e de 2000 a 2007, com o aumento na cobertura do tratamento, houve um aumento das mortes não relacionadas ao HIV de 16,3% para 24,1% [19] e de 2,5% para 7% [5], respectivamente.

Nos pacientes que desconhecem seu “status” de HIV e sem qualquer tratamento ou profilaxia, quando avaliamos o comportamento das doenças oportunísticas, neoplásicas e pulmonares vemos o mesmo padrão de

morbi-mortalidade do início da pandemia [20], com mortalidade ainda inaceitavelmente alta [21-23].

1.3 *O acometimento respiratório*

Os pulmões são o local ou a porta de entrada para a maioria das infecções com risco de vida em AIDS [24], e as infecções pulmonares são a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) [4], com pelo menos 65% das doenças definidoras de AIDS sendo infecções oportunísticas (IO) pulmonares [24]. Entre as complicações pulmonares associadas ao HIV predominam as infecciosas. O espectro destas pneumonias é amplo, incluindo bactérias, fungos, micobactérias, vírus e parasitos [25].

As pneumonias bacterianas (PB), pneumocistoses (PCP) e tuberculoses (TB) são as principais causas de infecções pulmonares, e as pneumonias oportunísticas são as principais causas de morbi-mortalidade [26;27].

Antes da era TARV, as doenças pulmonares foram responsáveis pela maior mortalidade nos pacientes HIV, com as infecções oportunísticas incriminadas em 76% das pneumopatias [28]. As infecções respiratórias foram mais comuns em todos os níveis de CD_4, quando comparados com controles HIV negativos e, mais de 98% das complicações foram infecciosas destacadamente bronquites agudas, PB, TB e PCP [29].

Após a introdução da TARV, múltiplos estudos na Europa e EUA demonstraram redução na frequência de pneumonias [30]. No Brasil, em estudo de autópsias em pacientes HIV que morreram de insuficiência respiratória aguda (IRpA), Soeiro et al.[29] encontraram PB em 36% dos pacientes, sendo a mais frequente complicação pulmonar. Atualmente, estudos clínicos mostram que as infecções bacterianas são mais frequentes que as infecções oportunísticas nesses pacientes [31].

A tuberculose atualmente é vista como a maior infecção pulmonar em pacientes HIV/AIDS em muitos centros [25;32]. No Rio de Janeiro, foram reportadas taxas de 51% de co-infecção [32]. Em todo o mundo estima-se que 25% dos pacientes HIV são co-infectados pela tuberculose, que é a segunda causa de óbitos entre os soropositivos [33]. No Brasil, a tuberculose é a 3ª causa de mortes por doenças infecciosas e a 1ª causa de mortes nos pacientes HIV/AIDS [31].

A pneumocistose continua a ser uma infecção oportunística associada à alta morbi-mortalidade mesmo quando apropriadamente tratada [34]. Com a TARV, a mortalidade geral e a decorrente de processos pulmonares nos pacientes HIV caíram dramaticamente, bem como as doenças pulmonares diminuíram como causa de hospitalização, principalmente pela redução da PCP [20]. Em pacientes HIV admitidos em UTI, no período de 2000 a 2004, Powel et al. [33] mostraram redução significativa na incidência de PCP de 24% para 9% ($p<0.03$), com menor incidência nos pacientes tratados comparados aos não tratados, e nos quais a PCP foi a causa mais comum de IRpA.

Em relação a mortalidade por PCP, em estudo retrospectivo, comparando os períodos de 1986-1995 (pré-TARV) e 1997-2004 (pós-TARV), Travis et al.[35] demonstraram queda da mortalidade de 100% para cerca de 50%. Não obstante estes avanços, a pneumocistose ainda continua a ser a principal infecção oportunista nos pacientes HIV/AIDS.

A via de infecção do *Pneumocystis jiroveci* não é inteiramente estabelecida. A proposição mais aceita é que os organismos infectantes são transmitidos por partículas de aerossol de hospedeiro a hospedeiro, com a infecção inicial na infância e reativação tardia durante períodos de imunossupressão [36]. O *Pneumocistis* tem tropismo pelos pulmões e raramente se disseminam para outros órgãos [37]. O mecanismo pelo qual o pneumocistis produz o dano alveolar difuso (DAD) não é claro [36].

A lesão é bem reconhecida como uma reação não específica do tecido alveolar ao agente nocivo. Tipicamente, as formas infectantes ao alcançarem os alvéolos ligam-se às células epiteliais e à matriz de proteínas extracelular, desencadeando uma resposta inflamatória através de macrófagos alveolares e células epiteliais, induzida pelas β-glucans das paredes dos cistos e das formas tróficas que são liberadas após o excistamento [36].

Na fase precoce (infestação) da infecção pulmonar, os alvéolos estão vazios, os cistos se ligam ao revestimento interno dos alvéolos [38] e as formas tróficas aos pneumócitos tipo I que, destruídos, deixam uma lacuna no revestimento epitelial dos alvéolos, reparados pela proliferação de

pneumócitos tipo II. Nessa fase, há pouca ou nenhuma manifestação clínica [38].

Com a progressão da doença, há o colapso da membrana alvéolo-capilar com formação de edema e ocupação dos espaços intersticiais por células inflamatórias mononucleares, exsudato proteináceo e eosinofílico contendo cistos e formas tróficas do organismo, levando a aparência de espuma ou favo de mel, contendo fibrina e debris celular (fase exsudativa).

Nos estágios finais da doença temos proliferação intra-alveolar de fibroblastos, extensivos aos ductos e bronquíolos (fase proliferativa) e fibrose intersticial (fase de fibrose) [38;39].

Importante e ainda obscuro é o porquê de muitos pacientes com PCP desenvolverem as formas clássicas da infecção, com característico exsudato espumoso intra-alveolar (faveolamento), DAD e fibrose, enquanto outros pacientes desenvolvem outro padrão histopatológico com lesões intersticiais e inflamatórias leves [39]. É possível que no DAD a infecção seja mais grave com mais formas tróficas agredindo a membrana alvéolo-capilar [39].

Embora na pneumocistose a hipoxemia de repouso seja comum, o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio [$D(A\text{-}a)O_2$] é normal em até 28% dos pacientes [40]. No início do quadro clínico, os pacientes HIVs podem ter valores elevados de PaO_2 e baixos valores de $D(A\text{-}a)O_2$ comparado à população de pacientes com pneumocistose e sem HIV [41]. Tal fato, como já abordado anteriormente, talvez seja explicado pelo fato de que na fase precoce ainda não haja um comprometimento alveolar importante,

repercutindo com pouca ou nenhuma manifestação clínica [38]. Com a progressão da doença, há o preenchimento alveolar por células inflamatórias, exsudato, edema e fibrina, fundamentando assim a produção do DAD [42].

Os pacientes HIV usualmente têm mais organismos nos lavados bronco alveolares (BAL) que os pacientes não HIV, indicando que a carga de organismos não parece ter correlação com a piora da oxigenação [41]. O que realmente parece correlacionar com o grau de oxigenação nestes pacientes é a presença de neutrófilos e células inflamatórias, sugerindo uma resposta inflamatória mais exuberante e com maior risco de desenvolver IRpA, comparados com aqueles pacientes que exibem baixo nível de inflamação [41].

Dessa forma, no paciente HIV/AIDS, o grau de piora da imunidade celular é crítico e preditivo da função pulmonar e sobrevivência, pois a presença de linfócitos CD_4 é essencial para o clareamento dos organismos e diminuição da inflamação [43].

Clinicamente, embora cerca de 1/3 dos pacientes com pneumocistose podem não ter hipoxemia, é importante considerar que nos pacientes sintomáticos respiratórios, com história clínica sugestiva de PCP, porém ainda sem hipoxemia, a comparação dos valores da gasometria arterial obtida antes e após um curto tempo de exercício, pode ser útil para identificar o grau de envolvimento pulmonar [43;44]. Em um estudo, Stover et al. [40] revelaram que, após esforço, 91% dos pacientes com PCP tem um gradiente $D(A\text{-}a)O_2$ alterado em 10 mmHg acima do valor em repouso, com especificidade de 77%.

A insuficiência respiratória aguda no paciente HIV/AIDS é predominantemente do tipo hipoxêmica, causada por lesão pulmonar secundária a infecções pulmonares, sendo as principais causas de hipoxemia as alterações de ventilação/perfusão (V/Q) e o *shunt* intrapulmonar [45].

Estas alterações levam a mudanças nas propriedades mecânicas do sistema respiratório [46;47], e os achados histopatológicos e fisiopatológicos nos pulmões dos pacientes com AIDS, com a existência de unidades recrutáveis e não recrutáveis, apontam para a escassez de recrutamento alveolar durante a ventilação mecânica, uma característica fundamental da melhora da oxigenação em pacientes usando ventilação mecânica com pressão positiva.

Estas características histopatológicas pulmonares dos pacientes com AIDS têm mostrado resultados que são consistentes com pneumonia intersticial aguda e inflamação local [29]. Todavia, as características fisiopatológicas são bem descritas somente para pacientes com AIDS com pneumonia grave por *Pneumocystis jiroveci* [48] na qual a ausência do ponto de inflexão inferior do braço inspiratório da curva pressão x volume (P/V) é a principal característica.

Dessa forma, nesses pacientes podemos esperar uma pobre resposta a PEEP (pressão positiva ao final da expiração). Opostamente, vários estudos mostraram que o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) [49-52] e da ventilação com dois níveis de pressão (PEEP mais PSV) [53], quando aplicados não invasivamente para suporte respiratório em pacientes

com AIDS e insuficiência respiratória tiveram resultados clínicos promissores.

Na série de casos acima citada [49-51;53] foram usados diferentes níveis de PEEPs e relatados diferentes graus de melhoras da hipoxemia. De modo semelhante, alguns pacientes com insuficiência respiratória grave devido à pneumonia, em que se espera uma resposta ruim a PEEP, apresentaram melhoras da hipoxemia usando ventilação não invasiva com pressão positiva (VNI) [43]. Tais benefícios, podem ser explicados devido à melhora do desbalanço V/Q, melhora do *shunt* intrapulmonar, conversão das áreas de shunt em áreas de baixo V/Q e reexpansão dos alvéolos e vias aéreas colapsadas evitando assim o fechamento precoce das vias aéreas e melhorando a ventilação [54].

O uso de altos níveis de PEEP sem o incremento progressivo na pressão das vias aéreas pode levar ao não recrutamento de algumas unidades respiratórias com prejuízo da oxigenação sanguínea e da mecânica pulmonar. Ao contrário, uma gradual elevação da PEEP durante manobras de recrutamento têm sido associadas com recrutamento total em muitos pacientes com grave insuficiência respiratória [55]. Tais diferenças na mecânica pulmonar e da parede torácica sugerem também diferenças importantes na fisiopatologia pulmonar [56].

1.4 *A VMI e a VNI na IRpA hipoxêmica*

A VNI refere-se à oferta de assistência ventilatória mecânica sem a necessidade de invasão artificial das vias aéreas [54]. Comparada com a ventilação mecânica invasiva (VMI) pode melhorar a sobrevida e reduzir as complicações em populações selecionadas de pacientes com insuficiência respiratória aguda [57].

Atualmente, diferentes modos de VNI podem ser empregados utilizando-se diferentes princípios fisiológicos [57]. Os principais são: CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas), ventilação com pressão suporte (PSV), ventilação com dois níveis de pressão ou bi-livel (IPAP mais EPAP), e a ventilação assistida proporcional (PAV). Todos esses modos de ventilação podem ser usados sozinhos ou em combinação com PEEP.

O uso da VNI tem variado entre hospitais e regiões, com tendência de uso crescente [57]. No período de 2001 a 2004, Esteban et al. [58] e Demoule et al. [59] mostraram que de todas as ventilações iniciadas houve um incremento no uso da VNI de 4% para 11%.

Na Europa, a taxa de uso de VNI em UTI é aproximadamente 35% dos pacientes ventilados mecanicamente, com 60% sendo realizadas nas UTIs e departamentos de emergências [60-62]. Nos Estados Unidos, a VNI também é usada mais frequentemente nos departamentos de emergências [63;64;65].

Um dos fatores importantes a considerar e que interfere na eficácia da VNI é a disponibilidade de equipamentos, a tolerância do paciente e a experiência da equipe, daí a importância da sua utilização em centros de excelência e com monitorização adequada [65].

A VNI é reconhecida por melhorar a oxigenação e a dispneia nos pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica [66-68] e, é possível que o uso de PEEP associado com o uso de PSV possa reduzir a necessidade de suporte ventilatório invasivo e suas complicações [69].

Sua aplicação tem como principais benefícios fisiológicos além da melhora da oxigenação, a diminuição do trabalho respiratório e o aumento do débito cardíaco pela diminuição da pré e pós cargas [69-71].

A melhora da oxigenação é atribuída à redução do *shunt* intrapulmonar, pelo aumento da pressão alveolar e do volume pulmonar e ao aumento da capacidade residual funcional (CRF) [53]. O aumento da CRF leva a redução do trabalho inspiratório e do consumo de oxigênio pelos músculos respiratórios.

Em um estudo pareado de caso-controle, Girou et al. [72] mostraram que a VNI quando comparada com a VMI foi associada com baixo risco de infecções hospitalares, uso de antibióticos, diminuição do tempo de UTI e baixa mortalidade nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e edema agudo de pulmão. Nessas situações, vários ensaios clínicos randomizados e controlados (RCTs) [69;73-76], e revisões sistemáticas [70;77;78], respaldam o uso da VNI [78-81].

Em pacientes com IRpA hipoxêmica, Keenan et al. [79] sugeriram que o uso da VNI diminui a necessidade de intubação, o tempo de internação e a mortalidade na UTI. Ressalvando, contudo, que esses benefícios não podem ser generalizados, mas observados em determinados subgrupos de pacientes como em imunossuprimidos [79]. Nestes, tradicionalmente a IRpA grave requer IOT e VMI, com taxas de mortalidade variando de 60% a 100% [82], consequência de complicações fatais como pneumonias associadas a ventilação mecânica (PAV) e sepses [83].

Antonelli et al. [67] em um ensaio clínico prospectivo, randomizado, comparando a eficácia de VNI com a VMI, em pacientes com hipoxemia grave, mostraram que a VNI foi tão efetiva quanto a VMI em melhorar as trocas gasosas e foi associada com poucas complicações e pouco tempo de internação em UTI. Além do mais, quando a VNI foi efetiva em evitar a intubação endotraqueal (IOT), a morbi-mortalidade associada foi reduzida [54;67].

Nessa população de pacientes, outros estudos conduzidos por Hill et al. [83], Antonelli et al. [81;83;84], e Hilbert et al. [85] também respaldaram a recomendação de considerar o uso da VNI na IRpA hipoxêmica devido a DAD, com potencial para ser interrompida.

Na pneumonia grave, contudo, até o momento, os dados não respaldam o uso rotineiro de VNI [71], possivelmente pela eficácia limitada devido à gravidade da hipoxemia e à natureza das alterações na mecânica pulmonar [84]. Na pneumonia, vários fatores influenciam a recrutabilidade pulmonar, como lesões do tipo consolidação, refratárias a manobras de

elevação da PEEP [56]; inabilidade para manipular secreções; níveis altos de requerimentos ventilatórios; complacência pulmonar muito reduzida, requerendo altos níveis de pressões; e distribuição não homogênea e unilateral das lesões, sendo desafios ao tratamento com VNI [43;84;86-88].

Na lesão pulmonar aguda (LPA) e na síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) o papel da VNI também permanece controverso [79], devido ao benefício limitado[44;88-90]. Vários estudos mostraram altas taxas de falência que variam de 50% a 80% [51;84].

Mais recentemente, Antonelli et al. [91] mostraram que quando a VNI foi usada em grupo seleto de pacientes com SDRA (excluindo pacientes com mais de duas falências de órgãos, instabilidade hemodinâmica e encefalopatia) a VMI foi evitada em 54% dos pacientes. Nesse sentido, mais dados fisiológicos são necessários para ajudar na otimização de estratégias ventilatórias não invasivas para os pacientes com LPA e SDRA [43;68;84;92-93].

1.5 *A VNI nos pacientes com AIDS*

No grupo de pacientes imunocomprometidos pela síndrome da imunodeficiência adquirida [54] e transplantados [71;81], vários ensaios clínicos randomizados tem mostrado diminuição das taxas de intubação, mortalidade e tempo de internação em UTI em pacientes tratados com VNI, comparados com a terapia convencional [67], provavelmente decorrente da redução das complicações infecciosas associadas à intubação endotraqueal [54;85].

Os pacientes com AIDS e insuficiência respiratória hipoxêmica frequentemente necessitam de ventilação mecânica invasiva, a qual é independentemente associada com mortalidade [9;33].

Vários fatores influenciam resultados negativos durante o uso da VNI, destacando-se a gravidade da doença, o meio pelo qual o suporte ventilatório foi oferecido e as causas e mecanismos da IRpA.

Um escore de gravidade alto sugere que o paciente não tem um processo simples e reversível que levou a IRpA e, nessas situações, a VNI pode não ser benéfica [94].

Dado que a VNI é tão efetiva como a ventilação convencional em corrigir as trocas gasosas na IRpA hipoxêmica, um importante desafio é a identificação de preditores confiáveis de avaliação da resposta clínica para evitar sua continuidade desnecessária [43;65].

Baseado nas várias incertezas relativas à resposta da oxigenação à PEEP em pacientes com AIDS com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica e usando o racional da pressurização progressiva das vias aéreas e seu potencial benefício na oxigenação sanguínea, nós fizemos a hipótese de que o incremento sequencial dos níveis de PEEP até 15 cmH_2O pode melhorar a oxigenação sanguínea de diferentes maneiras sem afetar o conforto do paciente e a hemodinâmica.

2 OBJETIVOS

2.1 *Objetivo Primário*

1 Investigar os efeitos de diferentes sequências de PEEP não invasivo sobre a oxigenação em pacientes com AIDS e hipoxemia.

2.2 *Objetivos Secundários*

Investigar os efeitos de diferentes sequências de PEEP não invasivo sobre:

2 A frequência respiratória

3 A pressão parcial de CO_2

4 A sensação subjetiva de dispneia dos pacientes

5 A pressão arterial média e a

6 A frequência cardíaca.

3 MÉTODOS

No período de janeiro a dezembro de 2000, 30 pacientes com AIDS e insuficiência respiratória grave foram prospectivamente selecionados. Este estudo foi realizado no Pronto Socorro do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), um hospital de ensino com 197 leitos da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, Brasil.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IIER e pelo Comitê de Ética e Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes ou seus parentes próximos.

Todos os pacientes selecionados foram avaliados pelo investigador principal que foi responsável por selecionar os pacientes, proceder a randomização, implementar o suporte respiratório e proceder a coleta dos dados clínicos e gasométricos.

As equipes médicas de plantão no Pronto Socorro do IIER foram responsáveis pelas demais intervenções médicas, incluindo a decisão sobre a intubação traqueal, sem qualquer participação do investigador principal.

No Pronto Socorro, a intubação traqueal foi rotineiramente encorajada em pacientes com insuficiência respiratória grave com pelo menos um dos seguintes achados: Escala de Coma de Glasgow < 13; desconforto respiratório persistente; PaO_2 < 60 mmHg ou SpO_2 < 90%, a despeito de

suporte respiratório avançado (FiO_2 > 0,6 e PEEP ≥ 5 cmH_2O); ou um aumento da $PaCO_2$ em relação ao valor basal.

3.1 *Amostra do estudo*

Os pacientes foram incluídos no estudo se preencheram os seguintes critérios de inclusão: dispneia; SpO_2 < 90% ou PaO_2 < 60 mmHg em ar ambiente; frequência respiratória > 30 batimentos por minuto e sinais de aumento do trabalho respiratório (uso ativo de musculatura acessória inspiratória ou respiração paradoxal abdominal).

Os pacientes foram excluídos se possuíssem qualquer dos seguintes critérios: gravidez; idade < 18 anos; doença pulmonar obstrutiva crônica, previamente diagnosticada conforme os critérios da Estratégia Global Para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) [95]; instabilidade hemodinâmica (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) na admissão; Escala de Coma de Glasgow [96] < 14 na admissão; vômitos incoercíveis; sangramento gastrointestinal alto e grave desconforto respiratório na admissão que necessite de imediata intubação traqueal.

3.2 *Procedimentos do estudo*

Os pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão foram admitidos na sala de emergência. Dentro de um período de 2 a 5 minutos (tempo basal), foi colhida uma amostra de sangue arterial da artéria radial, com o paciente respirando em ar ambiente, para análise dos gases arteriais.

Uma segunda amostra sanguínea foi obtida de veia periférica do braço/antebraço para exame bioquímico, hemograma e hemocultura.

A gasometria arterial foi analisada usando um ABL-5TM (Radiometer Medical A/S-Copenhagen, Denmark).

Os dados fisiológicos como frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal, pressão arterial e sensação subjetiva de dispneia foram coletados na entrada.

Os dados clínicos, incluindo idade, sexo, tempo de diagnóstico de AIDS, uso de TARV, cálculo do APACHE II [97], contagem de linfócitos, contagem de CD_4 e fatores de risco para AIDS foram copiados dos prontuários dos pacientes no momento da admissão.

Após a coleta dos dados basais, o suporte respiratório não invasivo (VNI) foi iniciado, primeiro usando um PEEP de 0 cmH_2O, com PSV de 5 cmH_2O e uma FiO_2 de 1.0, durante o tempo de 20 minutos.

Durante este tempo os pacientes foram randomizados para usar seis diferentes sequências de PEEP (5, 10 e 15; ou 5, 15 e 10; ou 10, 15 e 5; ou

10, 5 e 15; ou 15, 10 e 5; ou 15, 5 e 10 cmH_2O), usando uma caixa fechada com as sequências colocadas dentro de envelopes fechados.

Cada valor de PEEP foi aplicado durante um período de 20 minutos após a randomização. Ao final deste período, para cada teste, uma amostra de sangue foi obtida para realização de gasometria arterial e as variáveis fisiológicas foram medidas com PEEP de 0, 5, 10 e 15 cmH_2O. Entre cada modificação da PEEP, foi realizado um período de "washout" de 20 minutos usando uma máscara de Venturi com uma FiO_2 de 50%. Para os momentos de coletas dos dados – ver Figura 1.

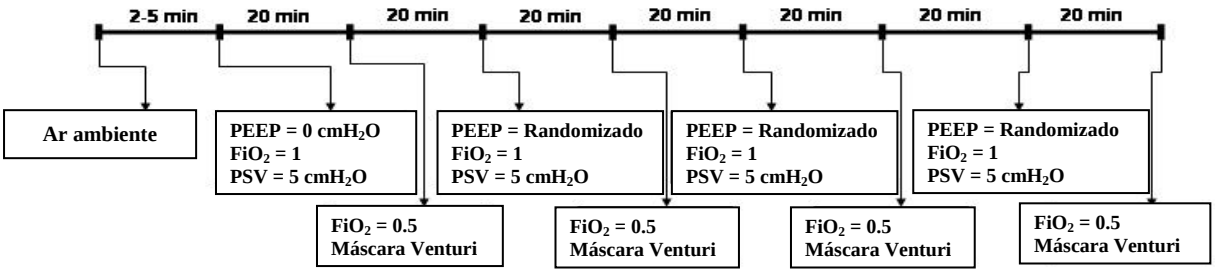

Figura 1 - Momentos de coletas dos dados ao longo do estudo.
As setas pretas indicam os momentos de coletas dos dados. Estes momentos de coletas corresponderam ao momento da admissão (basal) e 20 minutos após cada tratamento com PEEP

Após a conclusão do estudo, os cuidados médicos de cada paciente ficaram a cargo das equipes médicas de plantão no Pronto Socorro.

Todos os demais dados coletados como sobrevida em 28 e 60 dias, admissão na UTI, admissão nas enfermarias, necessidade de diálise, uso de

ventilação mecânica invasiva e os resultados das baciloscopias, culturas e biópsias foram coletados dos prontuários médicos dos pacientes.

Todos os pacientes foram ventilados com uma máscara facial (Máscara de CPAP: BIRD Corporation 43.435 (Reutilizável) No. 3), fixada com uma tira de fixação (Vital Signs Inc) e conectada a um ventilador tipo Newport Wave-E-200 (Newport Medical Instruments, Inc, Costa Mesa, CA, USA).

Para verificar a sensação subjetiva de dispneia de cada paciente, os investigadores solicitavam aos pacientes para quantificar o seu grau de dispneia como muito intensa, intensa, um pouco e nenhuma, em relação ao seu nível de dispneia na admissão.

Uma radiografia de tórax foi realizada em cada paciente dentro de um período de 2 horas após a admissão, e a caracterização da lesão pulmonar foi realizada e registrada por dois observadores independentes (CFDA e VSS). Três possíveis imagens padrões foram pré-definidas: imagem de consolidação alveolar, imagem interstício-alveolar e imagem de derrame pleural.

3.3 *Análise estatística*

Baseado em série de casos prévias de dados de gasometrias arteriais de pacientes HIV/AIDS com insuficiência respiratória aguda que eram admitidos no Pronto Socorro do IIER, não publicados, o número mínimo de

pacientes necessários para detectar uma diferença estatisticamente significante na relação $PaO_2/FiO_2 \geq 60$ com desvio padrão de 50 foram 24 pacientes. A possibilidade considerada de erro tipo I (α) foi 0,05 e de erro tipo II (β) foi 0,80. A normalidade dos dados foi testada com o modelo de aderência de Shapiro-Wilk, e os dados foram apresentados como ocorrências, percentagens, média e desvio padrão (SD) ou mediana com percentis de 25º e 75º, conforme o caso. A comparação dos dados entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes foram realizadas usando o teste Student-t e teste de Mann-Whitney para dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente. Os dados categóricos foram comparados com o teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado como apropriado. Os dados de cada tempo de investigação dos diferentes níveis de PEEP foram analisados usando análise de variância única para medidas repetidas (ANOVA-RM) com correção de Bonferroni para cinco comparações, que resultaram em nível de significância de 0,01. O teste de Tukey foi usado para análise ANOVA-RM. post-hoc. Para assegurar a esfericidade dos dados analisados com ANOVA-RM, o teste W de Mauchly foi utilizado com nível de significância de < 0,05. A curva de Kaplan-Meier foi usada para apresentar a probabilidade de sobrevivência dos pacientes em 60 dias e para apresentar a probabilidade do paciente estar livre de ventilação mecânica invasiva em 28 dias. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o *software* SPSS 16.0 para Windows (Chicago, Illinois, USA).

4 RESULTADOS

Todos os pacientes completaram todas as etapas do estudo. As sequências randomizadas de PEEP foram: 5, 10 e 15 cmH_2O para 8 pacientes; 5, 15 e 10 cmH_2O para 4 pacientes; 10, 5 e 15 cmH_2O para 5 pacientes; 10, 15 e 5 cmH_2O para 4 pacientes; 15, 5 e 10 cmH_2O para 7 pacientes e 15, 10 e 5 cmH_2O para 2 pacientes.

Na Tabela 1 foram mostrados os dados demográficos, etiológicos e fisiológicos de todos os 30 pacientes no momento da admissão, bem como as medidas de apoio necessárias a cada paciente durante a permanência hospitalar e os desfechos de cada paciente.

Tabela 1 - Características gerais e fisiológicas na admissão, diagnósticos, medidas de suporte e desfechos dos 30 pacientes

Características gerais	
Idade (anos) – (média ± SD)	39 ± 8
Sexo – masculino - n(%) / feminino - n(%)	19 (63) / 11 (37)
APACHE II – (média ± SD)	14 ± 3
Linfócitos - CD_4 (cels/mm^3) – (mediana [25th,75th])	66 [23,163]
Tempo de diagnostico de HIV (dias) – (mediana [25th,75th])	1179 [658,1914]
Características Fisiológicas	
Temperatura (ºC) – (média ± SD)	37,5 ± 1,3
Frequência cardíaca (batimentos por minuto) – (média ± SD)	118 ± 18
Pressão arterial sistêmica média (mmHg) – (média ± SD)	92 ± 18
Frequência respiratória (respirações/minuto) – (média ± SD)	42 ± 10
pH – (média ± SD)	7,47 ± 0,04
PaO_2 (mmHg) – (média ± SD)	50 ± 9
PaO_2 / FiO_2 relação – (média ± SD)	238 ± 43
D(A-a) gradiente (FiO_2 = 0.21) (mmHg) – (média ± SD)	55 ± 10
$PaCO_2$ (mmHg) – (média ± SD)	26 ± 4
SBE (mEq/L) - (média ± SD)	- 3,6 ± 3,4
Etiologia da Insuficiência Respiratória	
Pneumonia adquirida na comunidade – n (%)	16 (53)
Pneumocistoses – n (%)	6 (20)
Tuberculoses – n (%)	5 (16)
Histoplasmoses – n (%)	1 (4)
Edema agudo de pulmão – n (%)	2 (7)
Medidas de Suporte e Desfechos	
Tempo de internação – dias	14 ± 9
Ventilação mecânica convencional (até 28 dias) – n(%)	9 (30)
Terapia de substituição renal – n (%)	0 (0)
Morte em 60 dias – n (%)	8 (27)
Admissão na UTI – n (%)	8 (27)
Admissão na enfermaria – n (%)	18 (27)
Alta para casa (sem admissão hospitalar) – n (%)	4 (13)
Dias livre de VM (pacientes intubados) (dias)[#] – (média ± SD)	3 ± 2

Dias livre de ventilação mecânica durante os primeiros 28 dias após admissão. VM significa ventilação mecânica.
¶ SBE significa excesso de base padrão.
§ LDH significa desidrogenase lática.

Como mostrados na Figura 2, Figura 3 e Tabela 2, nós encontramos que os níveis de PEEP administrados através de máscara facial (VNI) foram associados com melhora na oxigenação sanguínea, na sensação subjetiva de dispneia e na frequência cardíaca.

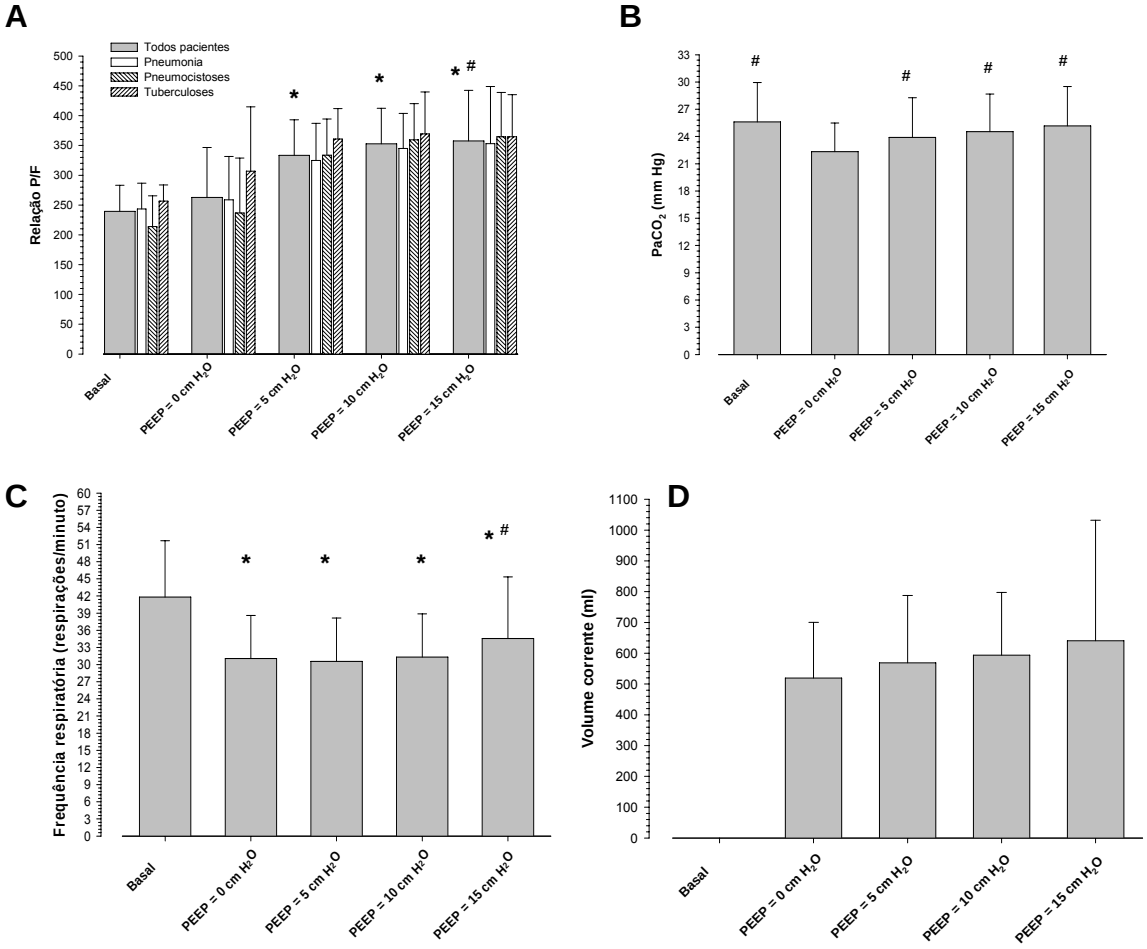

Figura 2 - Variáveis respiratórias dos pacientes durante os períodos de titulação da PEEP

Painel A mostra a relação PaO_2/FiO_2 (ANOVA-RM "one way", P < 0,001).
Painel B mostra a pressão parcial de dióxido de carbono (ANOVA-RM "one way", P < 0,001).
Painel C mostra a frequência respiratória (ANOVA-RM "one way", P < 0,001).
Painel D mostra o volume corrente (ANOVA-RM "one way", P = 0,044). O volume corrente não foi medido no instante inicial.

Barras de erros representam os desvios-padrões.
* P < 0,05 vs basal, Análise de Tukey's *post-hoc* análise.
# P < 0,05 vs PEEP = 0 cmH_2O, Tukey's *post-hoc* análise.

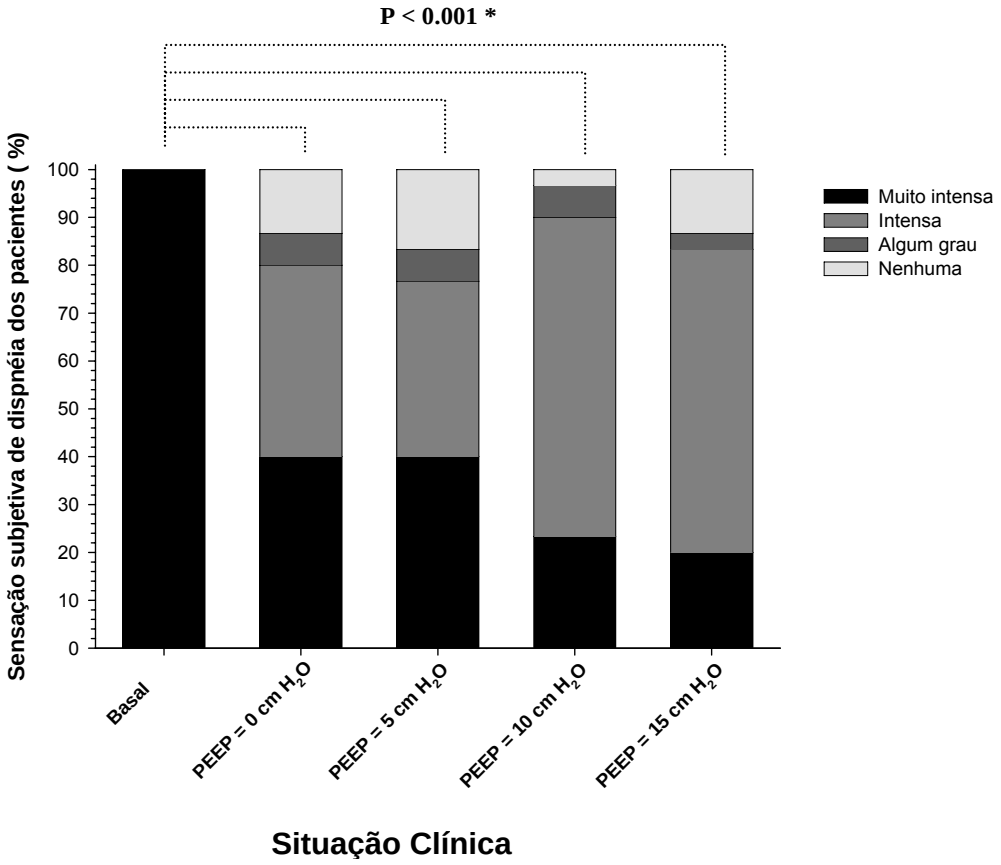

Figura 3 - Quantificação subjetiva da sensação de dispnéia relatada pelos pacientes

* P < 0,001 no teste do qui-quadrado para todas as situações clínicas (tabela de contingência 5x4), e na análise *post-hoc*, o basal foi diferente de todos os valores de PEEP (tabela de contingência 2x4), P < 0,001.

Tabela 2 - Dados respiratórios, hemodinâmicos e metabólicos dos pacientes durante o estudo

Variável	Basal	PEEP = 0 cm H_2O	PEEP = 5 cm H_2O	PEEP = 10 cm H_2O	PEEP = 15 cm H_2O	Valor P
D(A-a)O_2 - (mmHg) §	55 ± 10	334 ± 71 #	296 ± 66 #	271 ± 61 *#	264 ± 81 *#	< 0,001
PaO_2 - (mmHg)	50 ± 9	287 ± 70 #	323 ± 66 #	348 ± 61 *#	354 ± 82 *#	< 0,001
SpO_2 - (%) ¶	86 ± 8	100 ± 0,25 #	100 ± 0,25 #	100 ± 0 #	100 ± 0,91 #	< 0,001
pH	7,46 ± 0,04	7,45 ± 0,06	7,47 ± 0,06	7,46 ± 0,06	7.45 ± 0,04	0,504
HCO_3 - (mEq/L)	19 ± 3	15 ± 3 #	17 ± 3	17 ± 3	17 ± 3	0,002
SBE - (mEq/L) Ω	3,6 ± 3,3	-6,5 ± 3,3	-4,5 ± 3,0	-4,7 ± 3,3	-4,9 ± 3,5	0,021
ABPm – (mmHg) ¥	92 ± 18	100 ± 18	95 ± 14	96 ± 14	96 ± 11	0,375
Frequência cardíaca – (bat/min)	118 ± 18	105 ± 21	95 ± 22 #	94 ± 19 #	93 ± 15 #	< 0,001

* P < 0,05 vs PEEP = 0 cm H_2O, Tukey's *post-hoc* análise.
# P < 0,05 vs basal, Tukey's *post-hoc* análise.
§ D(A-a) O_2 significa gradiente alvéolo-arterial de oxigênio.
¶ SpO_2 significa saturação periférica da hemoglobina com oxigênio.
Ω SBE significa excesso de base padrão.
¥ ABPm significa pressão arterial sistêmica média.
Todos os valores são relatados como média ± SD
No nível basal a FiO_2 foi de 0,21 e depois a FiO_2 usada foi 1.

Na Figura 3, mostramos que o uso de 5 cmH_2O de pressão suporte (PSV) com PEEP de 0 cmH_2O melhorou acentuadamente a sensação subjetiva de dispneia quando comparado ao basal.

A Tabela 2 e Figura 2 mostraram que, comparado ao basal, uma melhora estatística da oxigenação, como medida pela relação PaO_2/FiO_2, somente foi alcançada quando uma PEEP de 5 cmH_2O foi acrescentada a uma PSV de 5 cmH_2O. Com PEEPs de 10 cmH_2O e 15 cmH_2O estes resultados também foram obtidos se comparados a PEEP de 0 cmH_2O.

A Figura 2 também mostrou que a relação PaO_2/FiO_2 teve uma melhora linear em resposta a elevação dos níveis de PEEP, porém somente

um PEEP de 15 cmH_2O aumentou estatisticamente a relação PaO_2/FiO_2 quando comparado a um PEEP de 0 cmH_2O.

Ainda na Figura 2- Painel A, notou-se que o comportamento da relação PaO_2/FiO_2 de todo o grupo, durante todo o estudo, foi similar em cada grupo de pacientes, conforme o diagnóstico (pneumonia, pneumocistoses ou tuberculoses).

Relativo ao gradiente alvéolo-arterial de oxigênio [$D(A\text{-}a)O_2$], houve uma diminuição significativa do gradiente com níveis de PEEP de 10 e 15 cmH_2O quando comparado com PEEP de 0 cmH_2O (Tabela 2).

Após uma melhora inicial da sensação subjetiva de dispneia observada em resposta a aplicação de PSV de 5 cmH_2O com PEEP de 0 cmH_2O, subsequentes incrementos dos níveis de PEEP não resultaram em melhorias significativas no conforto respiratório (Figura 3).

Após a randomização dos níveis de PEEP, 12 pacientes receberam um nível inicial de PEEP de 5 cmH_2O; 9 pacientes receberam um nível inicial de PEEP de 10 cmH_2O e 9 pacientes receberam um nível inicial de PEEP de 15 cmH_2O na sequência após a aplicação de PEEP de 0 cmH_2O.

A Figura 4 mostra que cada um dos três subgrupos apresentou comportamento similar nos níveis de oxigenação sanguínea e frequência respiratória.

A Figura 2 C mostra uma queda significativa da frequência respiratória dos pacientes em relação ao basal com o uso de PSV de 5 cmH_2O e PEEPs

de 0, 5 e 10 cmH_2O. O uso de uma PEEP de 15 cmH_2O foi associado a um novo aumento da frequência respiratória em relação a PEEP de 0 cmH_2O.

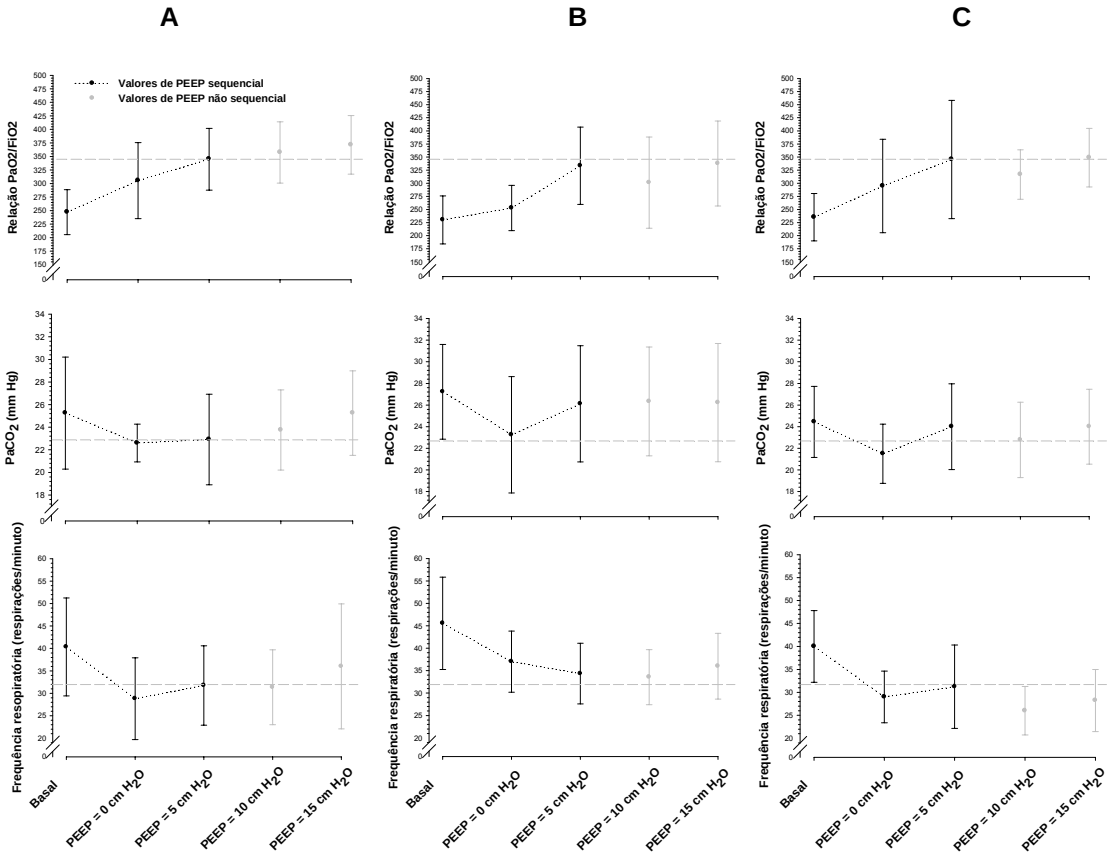

Figura 4 - Alterações na PaO_2/FiO_2, $PaCO_2$ e frequência respiratória do ponto de referência inicial basal a primeira PEEP randomizada

Painel A mostra os dados obtidos dos 12 pacientes cujo primeiro nível de PEEP foi 5 cm H_2O (8 pacientes com a sequência de 5, 10 e 15 cm H_2O e 4 pacientes com a sequência de 5, 15 e 10 cm H_2O). **Painel B** mostra os dados obtidos de 9 pacientes cujo primeiro nível de PEEP foi 10 cm H_2O (5 pacientes com sequência de 10, 5 e 15 cm H_2O e 4 pacientes com a sequência de 10, 15 e 5 cm H_2O). **Painel C** mostra os dados obtidos de 9 pacientes cujo primeiro nível de PEEP foi 15 cm H_2O (2 pacientes com a sequência de 15, 10 e 5 cm H_2O e 7 pacientes com a sequência de 15, 5 e 10 cm H_2O) .

A linha cinza tracejada representa a PaO_2/FiO_2, $PaCO_2$ e a frequência respiratória observadas quando o nível de PEEP foi 5 cm H_2O nos pacientes em que o primeiro PEEP randomizado foi 5 cm H_2O, para facilitar a comparação com aquelas variáveis dos pacientes com outros valores randomizados de PEEPs.

Na Tabela 3 vemos que a frequência respiratória foi mais elevada nos pacientes que não sobreviveram, desde a entrada no estudo e após 20 minutos de uso de PEEP em 10 cmH_2O.

Tabela 3 - Características relevantes dos pacientes internados entre sobreviventes e não sobreviventes

	Sobreviventes (n = 22)	**Não–sobreviventes (n = 8)**	**Valor P**
Idade (anos) – (média ± SD)	36 ± 8	39 ± 8	0,382
APACHE II escore	12 ± 3	16 ± 3	0,020
Tempo de diagnóstico de HIV (dias) – (mediana [25th,75th])	1186 [548,2411]	842 [236,1798]	0,574
Etiologia da Insuficiência Respiratória			
Pneumonia adquirida na comunidade – n (%)	14 (64)	2 (25)	0,101
Pneumocystoses – n (%)	1 (5)	5 (63)	0,002
Tuberculoses – n (%)	5 (23)	0 (0)	0,287
Histoplasmoses – n (%)	0 (0)	1 (13)	0,267
Edema agudo de pulmão – n (%)	2 (9)	0 (0)	1,000
Dados basais			
Linfócitos - CD_4 (céls/mm^3)	66 [23,163]	55 [15,187]	0,799
PaO_2/FiO_2 relação (FiO_2 = 0.21) – (média ± SD)	253 ± 31	199 ± 49	0,001
$D(A\text{-}a)O_2$ (FiO_2 = 0.21) (mmHg) – (média ± SD)	51 ± 8	63 ± 11	0,004
pH	7,47 ± 0,04	7,46 ± 0,05	0,743
SBE (mEq/L) - (média ± SD)¶	-3,3 ± 2,1	-4,5 ± 2,9	0,384
$PaCO_2$ (mmHg) – (média ± SD)	26 ± 4	25 ± 5	0,590
Frequência cardíaca (batimentos/minuto) – (média ± SD)	117 ± 17	123 ± 21	0,408
Frequência respiratória (respirações/minuto) – (média ±SD)	37 ± 7	54 ± 7	<0,001
ABPm (mmHg) – (média ± SD)	92 ± 21	91 ± 9	0,951
Dados com PEEP = 10 cm H_2O			
PaO_2/FiO_2 relação (FiO_2 = 1) – (média ± SD)	360 ± 60	313 ± 52	0,055
$D(A\text{-}a)O_2$ (FiO_2 = 1) (mmHg) – (média ± SD)	258 ± 60	306 ± 53	0,054
pH	7,47 ± 0,06	7,44 ± 0,04	0,234
SBE (mEq/L) - (média ± SD)¶	- 4,3 ± 3,6	-5,8 ± 2,3	0,288
$PaCO_2$ (mmHg) – (média ± SD)	25 ± 5	24 ± 3	0,826
Frequência cardíaca (batimentos/minuto) – (média ± SD)	94 ± 21	94 ± 15	0,960
Frequência respiratória (respirações/minuto) – (média ±SD)	28 ± 6	40 ± 5	<0,001
ABPm (mmHg) – (média ± SD)	98 ± 15	92 ± 6	0,317

¶ SBE significa excesso de base padrão.

§ LDH significa desidrogenase lática.

A Figura 5 mostra a importância da manutenção da frequência respiratória alta após 20 minutos de EPAP de 10 cmH_2O, com AUC=0,94 (IC=95%= 0,858 - 1000).

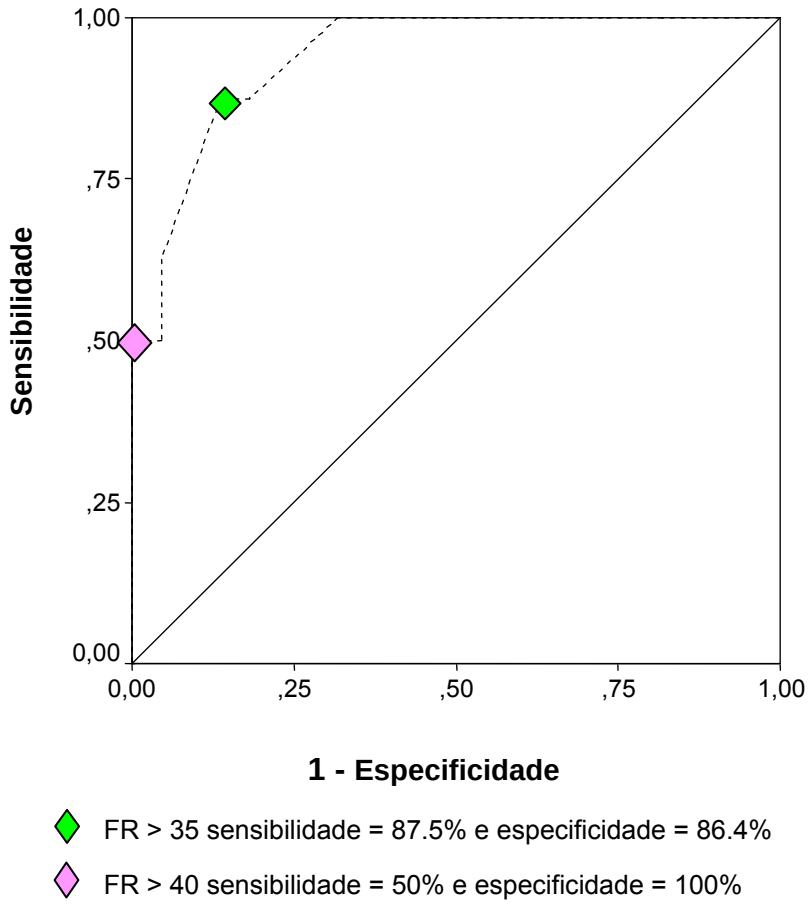

Figura 5 - A importância da frequência respiratória após 20 minutos de PEEP de 10 cmH_2O

A $PaCO_2$ foi numericamente superior nos pacientes que inicialmente receberam um PEEP de 10 ou 15 cmH_2O que nos pacientes que receberam um PEEP inicial de 5 cmH_2O (Figura 4).

Durante o transcurso deste estudo, 8 pacientes morreram, com a última morte sendo registrada no 35º dia do estudo. (Tabela 1 e Figura 6).

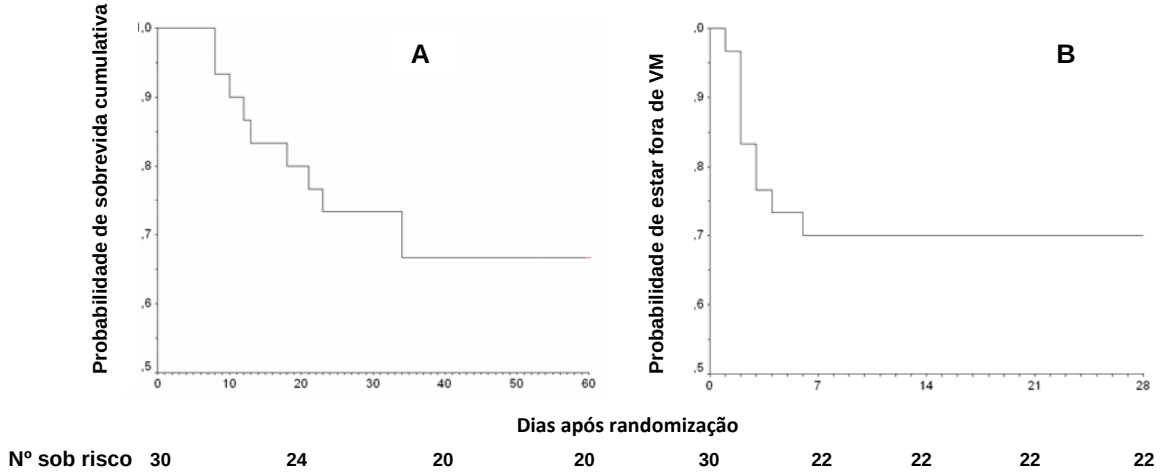

Figura 6 - Probabilidade de sobrevida em 60 dias **(Painel A)** e probabilidade de estar livre de ventilação mecânica em 28 dias **(Painel B)** nos pacientes com AIDS e insuficiência respiratória grave
VM: Ventilação mecânica invasiva

Todos os pacientes que morreram necessitaram de intubação traqueal e ventilação mecânica. Além disso, 9 pacientes necessitaram de intubação oro-traqueal durante o andamento do estudo (Tabela 1), com a última intubação ocorrendo após 7 dias após a admissão na UTI.

Os dados relevantes de sobrevida dos pacientes no hospital comparados aos pacientes que não sobreviveram são mostrados na Tabela 3. A curva de sobrevivência e a curva de probabilidade de estar livre de ventilação mecânica são mostradas na Figura 6.

Neste estudo, 15 dos 30 pacientes estudados estavam usando a TARV. Dos 8 pacientes que faleceram durante a internação no hospital, somente 2 estavam usando TARV e de maneira irregular.

Dos 30 pacientes estudados, 18 não tiveram diagnósticos etiológicos confirmados. Nos pacientes com diagnósticos etiológicos, os diagnósticos de pneumocistoses, tuberculoses e histoplasmose foram confirmados por biópsias de pele (1 paciente) ou pulmão (4 pacientes), baciloscopias do escarro (4 pacientes) ou lavado broncoalveolar (3 pacientes).

As radiografias de tórax realizadas na entrada dos pacientes revelaram 3 padrões distintos: derrame pleural unilateral associado a consolidação alveolar unilateral (1 paciente); consolidação alveolar unilateral (3 pacientes) e infiltrado intersticial–alveolar bilateral (26 pacientes), o achado mais comum e compatível com a descrição anterior [98].

Nenhum paciente apresentou barotrauma durante a internação hospitalar, incluindo o período em que usou ventilação não invasiva ou convencional.

As principais queixas e efeitos adversos associados ao uso da ventilação mecânica não-invasiva foram: escape significante de ar pela máscara facial (4 pacientes), presença de moderada hiperemia da pele do dorso nasal (1 paciente), queixa de dor leve no dorso nasal (2 pacientes) e agitação psicomotora (1 paciente).

Todas as queixas e eventos adversos foram resolvidos com a proteção do dorso nasal com silicone ou curativo de algodão ou pelo ajuste da tira de fixação da máscara. O paciente que apresentou agitação psicomotora recebeu haloperidol, com resultado satisfatório.

5 DISCUSSÃO

5.1 *Considerações sobre a morbidade e a mortalidade dos pacientes*

Nossos pacientes foram jovens, com pouco tempo entre a primeira sorologia para HIV e o evento atual, com uma contagem de linfócitos CD_4 muito baixa e com escore de gravidade relativamente alto.

Metade dos nossos pacientes estava usando TARV e de forma irregular. Essa baixa taxa de adesão encontrada está em discordância com estudos prévios no Brasil e no Estado de São Paulo que mostraram taxas de adesão de 75%, muito parecidas com as de países desenvolvidos [99].

O nível de adesão é importante para se obter uma boa resposta terapêutica ao tratamento do HIV/AIDS e níveis baixos são insuficientes para manter a supressão da replicação viral [100;101].

A mortalidade dos nossos pacientes foi de 27% em 60 dias. A mortalidade clássica nos pacientes graves com AIDS varia de 10% a 100% [98].

Apesar de ter havido uma importante queda da mortalidade nos pacientes graves após o início da TARV, nossos resultados e aqueles da literatura apontam para que a terapia intensiva em pacientes com AIDS continua associada com alta morbidade e mortalidade [102].

Em nosso estudo somente um paciente intubado sobreviveu em 60 dias. A Figura 6 mostra a probabilidade de sobrevivência e de estar livre de ventilação mecânica convencional.

A pneumonia bacteriana é a causa mais comum de infecção pulmonar em pacientes infectados pelo HIV/AIDS [103]. Nesses pacientes, desde 1993 o Centers for Disease Control (CDC), EUA, tem reconhecido a ocorrência de dois ou mais episódios de pneumonia bacteriana por ano como um evento definidor de AIDS [104].

Na era TARV, as infecções bacterianas pulmonares ainda são importantes causas de morbidade e mortalidade e a incidência de infecções oportunísticas tem diminuído [29;30;103]. As taxas de pneumonias bacterianas nos pacientes HIV são significativamente mais altas que em pacientes não HIV ($p<0,004$), mesmo no grupo de pacientes com CD_4 mais alto, sugerindo que a disfunção imune ocorre mesmo com redução mínima do CD_4 [105].

Entre os pacientes HIV, a frequência de PB foi inversamente relacionada à contagem basal de linfócitos CD_4, com 2/3 dos pacientes tendo menos de 200 cels/mm^3 [105;106].

Nas pneumonias bacterianas associadas ao HIV, os organismos mais comumente identificados foram *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* [107;108].

Essa predisposição dos pacientes HIV a infecções bacterianas, particularmente com organismos encapsulados, parece associada com

disfunção da imunidade humoral, embora o HIV, primariamente, leve a alteração da imunidade celular [109-111].

Em nosso estudo, dos 30 pacientes estudados, 18 não tiveram diagnósticos etiológicos confirmados. O diagnóstico mais comum foi pneumonia comunitária.

A não identificação de um agente etiológico como causa de pneumonia na população de pacientes HIV é consistente com outros estudos de pneumonias comunitárias na população geral [112-114].

O segundo diagnóstico mais comum foi a pneumocistose, salientando que a insuficiência respiratória aguda causada pela pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e a necessidade de ventilação mecânica são fatores independentes de mortalidade hospitalar [29;102].

A tuberculose pulmonar foi o terceiro diagnóstico mais frequente. Em todo o mundo, a co-infecção pela TB é uma importante causa de morbi-mortalidade [31;32;115].

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) produz importantes alterações no sistema imune, levando a disfunção da imunidade humoral, celular e fagocítica [20;103]. O lento declínio na resposta celular e humoral estão associados com a progressão da infecção para a AIDS e com o desenvolvimento de infecções como pneumonias bacterianas, tuberculoses e infecções oportunísticas [116].

Enquanto a carga viral determina a taxa de destruição do sistema imune, o número de linfócitos CD_4 revela o grau de imunodeficiência, por

isso utilizado para avaliar o estágio da infecção e a necessidade de tratamento [117].

Além do sistema imune, o HIV também agride os pulmões ao acometer as células dendríticas e os macrófagos alveolares que se tornam mais infectados com a progressão da infecção [118]. A infiltração de linfócitos-T-CD_8 no interstício e alvéolos (alveolite) muitas vezes é visto em pacientes sem evidências de sintomas respiratórios [119].

No início da epidemia, PCP foi a mais importante doença definidora de AIDS em pacientes HIV positivos e a infecção oportunística pulmonar mais comum [48], estimando-se que 75% dos pacientes infectados pelo HIV desenvolvam PCP durante a sua vida [120]. No Brasil, um estudo mostrou que 55% dos pacientes HIV com queixas respiratórias tiveram diagnóstico de PCP [121]. Em dois estudos de autópsias foram encontrados taxas de pneumonias por PCP que variaram de 13% a 27% [29;122]. Em nosso estudo PCP foi encontrada em 6 pacientes.

A identificação da contagem de células CD_4 e o limiar de 200 céls/mm^3 como limiar crítico para risco de PCP foi o marco mais importante no manejo dos pacientes HIV/AIDS, permitindo em 1989 a elaboração de diretrizes para profilaxia específica [106] e levando ao primeiro declínio na sua incidência [123].

Com o advento da TARV, a incidência e prevalência de PCP e outras infecções oportunísticas diminuíram significativamente [124;125]. A despeito destes avanços, PCP continua a ser uma doença comum em pacientes HIV

e a mais frequente doença definidora de AIDS, fato que hoje reflete o grande número de pacientes que desconhecem sua infecção pelo HIV, que não tem acesso a cuidados médicos e que não aderem à terapia antiretroviral ou profilaxia [124;126;127].

Nos países industrializados, muitas preocupações existem quanto a uma possível “vida-curta” no declínio da incidência de PCP, não só devido a mutações do *P. jiroveci,* com possível desenvolvimento de resistência - 19% dos pacientes que iniciam TARV tem carga viral > 10.000 cópias/ml, após 48 semanas de tratamento - como também uma grande proporção dos pacientes estão expostos a todas as classes de antiretrovirais e sob terapia de resgate, com uma nova infecção oportunística definidora de AIDS desenvolvendo-se em 11% dos mesmos [128].

Outras infecções pulmonares acometem os pacientes HIV/AIDS. Em estudos de autópsia, a infecção pelo citomegalovírus (CMV) e TB têm sido encontradas com frequências que variam de 7%-81% a 5%-59%, respectivamente [29;122;129-132]. Em nosso estudo, 5 pacientes tiveram diagnóstico de tuberculose pulmonar.

O desafio das pneumonias oportunísticas associadas ao HIV é que as apresentações clínicas e radiográficas se sobrepõem, e os pacientes podem apresentar mais de uma pneumonia [29;30]. Estudos de autópsias mostram que a ocorrência de uma única doença associada ao HIV foi observada em 40% dos casos e duas ou mais doenças associadas em 43% a 52% dos casos estudados [29;133].

Mais recentemente, uma nova entidade desponta como uma preocupação na abordagem dos pacientes HIV/AIDS. É a chamada síndrome da reconstituição imune (SRI) que ocorre devido à supressão da replicação viral pelos antirretrovirais, levando a exagerada resposta inflamatória, diminuição da carga viral e piora dos sintomas de uma condição inflamatória ou infecciosa após início da TARV [106]. Manifestações pulmonares de SRI são descritas com TB [134] e PCP [135] podendo resultar em insuficiência respiratória.

5.2 *Considerações sobre a IRpA e uso de VNI em AIDS*

Como vimos anteriormente, várias condições clínicas, infecciosas ou não podem levar a insuficiência respiratória nos pacientes com AIDS. As infecções pulmonares são a causa mais comum de admissão em UTI [9;30;33;136], muito embora a proporção dessas admissões tenha diminuído [30;33].

Em aproximadamente 40% dos pacientes com AIDS, os pulmões são o sítio primário de doenças graves e a hipoxemia é comum nestes pacientes [30].

O mecanismo principal de que leva a hipoxemia é o shunt pulmonar [46;98]. Como resultado, o uso de PEEP é uma boa opção para melhorar a oxigenação sanguínea, possivelmente através do recrutamento alveolar [68].

Em nosso estudo, observamos uma significante melhora da oxigenação sanguínea em resposta a uma PEEP de 10 e 15 cmH_2O em comparação com uma PEEP de 0 cmH_2O. Em contrapartida, o uso de PEEP de 5 cmH_2O significativamente melhorou a oxigenação somente em comparação ao basal e não com PEEP de 0 cmH_20.

Esse fato poderia ser explicado pela rápida melhora na oxigenação sanguínea observada com o uso de PSV de 5 cmH_2O, que provavelmente resulta de recrutamento inspiratório [137]. O uso de PEEP de 5 cmH_2O poderia ter adicionado um recrutamento alveolar efetivo ao uso de PSV de 5 cmH_2O e melhorado a oxigenação [68].

É possível que o nível de oxigenação basal não seja comparável àquele observado com um PEEP de 0 cmH_2O devido a diferentes níveis de FiO_2 usados no momento da medida. O uso de diferentes níveis de FiO_2 resulta em variação não linear da relação PaO_2/FiO_2 e do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio [138].

O achado de redução da hipoxemia com PEEP de 0 cmH_2O e alta FiO_2, em comparação ao nível basal, pode ser espúrio em pacientes com uma grande quantidade de regiões pulmonares pouco aeradas e, consequentemente, hipoxemia associada a baixa relação ventilação / perfusão (V/Q). Em tais pacientes, o aumento da FiO_2 pode induzir elevação desproporcional da relação PaO_2/FiO_2 e também uma redução desproporcional do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio [139]. Pelo contrário, em pacientes com altos níveis de shunt pulmonar, a elevação da FiO_2 pode estar associada com uma relação PaO_2/FiO_2 diminuída [138].

Nos resultados mostrados nas Figuras 2 e 3, a melhora da PaO_2/FiO_2 observada com PEEP de 5 cmH_2O quando comparada à situação basal ocorreu principalmente quando a PEEP foi acrescentada, indicando que a PEEP é provavelmente um fator importante para o aumento na oxigenação sanguínea.

É interessante notar o grau semelhante de melhora na relação PaO_2/FiO_2 após o nível basal e PEEP de 0 cmH_2O, quando a PEEP randomizada foi de 5, 10 ou 15 cmH_2O (Figura 4). Essa não superioridade de PEEPs altos em termos de oxigenação pode ser explicada pela heterogeneidade da pressão de abertura alveolar e pela complacência regional [137].

Nesse sentido, a aplicação instantânea de altas pressões nas vias aéreas deve resultar em regiões com hiperdistensão alveolar ao lado de áreas com colapso alveolar, um efeito que pode resultar em hipóxia ou uma melhora limitada na oxigenação sanguínea [140]. Essa primeira suposição é também amparada pelo fato de que a elevação da $PaCO_2$ ocorre quando PEEPs maiores que 5 cmH_2O são aplicadas após a PEEP inicial de 0 cmH_2O (Figura 4).

Nesse cenário, a elevação da $PaCO_2$ pode ser explicada pela hiperdistensão de algumas regiões pulmonares, que previsivelmente poderia adicionar espaço-morto nas vias aéreas, como foi bem descrito previamente por Tusman et al. [141] em um rigoroso experimento animal, em porcos, usando um modelo de ventilação com lesão pulmonar aguda e com pulmão normal.

Infelizmente, nós não temos medidas do espaço-morto alveolar, da complacência pulmonar, nem do VCO_2 para consistentemente excluir a hipótese de que uma elevada produção de VCO_2 ocorra com o uso de PEEPs altos. Esta elevação de VCO_2 pode ocorrer devido à ansiedade ou devido ao aumento do trabalho respiratório secundário à elevação da PEEP. Entretanto, a redução da frequência respiratória observada enfraquece esta hipótese.

Somente quando a PEEP inicial foi de 5 cmH_2O é que novos aumentos na PEEP resultaram em uma elevação da relação PaO_2/FiO_2 (Figura 3). Este subgrupo de pacientes provavelmente contribuiu para a melhora progressiva da média na oxigenação dos 30 pacientes (Figura 2).

O mecanismo desse ganho progressivo na oxigenação é provavelmente devido ao maior recrutamento alveolar durante o tempo de exposição à PEEP, provavelmente adicionada à progressiva elevação da PEEP.

O mecanismo de recrutamento a tempo é descrito para unidades respiratórias colapsadas nas quais a pressão das vias aéreas é ligeiramente superior à pressão de abertura [142]. Essa progressiva melhora da oxigenação não foi observada quando o primeiro valor usado de PEEP foi de 10 ou 15 cmH_2O.

Nós sugerimos, como já discutido, que a hiperdistensão pulmonar pode ocorrer com esses dois últimos valores de PEEP e pode potencialmente explicar essa melhora da oxigenação. A hiperdistensão

alveolar pode causar um derecrutamento alveolar devido à interação alveolar, no qual a hiperdistensão de um alvéolo poderia mover por tração outro alvéolo que compartilhe o mesmo septo interalveolar e alguns outros alvéolos poderiam ser reduzidos pelos alvéolos hiperdistendidos [143].

O período de “washout” de 20 minutos deveria manter este fato (recrutamento e derecrutamento) em PEEPs subsequentes ao inicial. Entretanto, a histerese pulmonar justifica a manutenção da patência alveolar após o recrutamento inicial, mesmo durante o período de “washout” [143;144], sendo provavelmente então o recrutamento pelas PEEPs subsequentes “facilitadas” por este motivo.

Dessa forma, o período de “washout” foi insuficiente para restaurar a mecânica pulmonar aos níveis observados nas condições basais. Além disso, o PEEP inicial de 5 cmH_2O deveria ser significantemente adicionado ao PEEP fisiológico, possivelmente causando um recrutamento alveolar inicial que aumentou ainda mais com valores progressivamente mais elevados de PEEP. Entretanto, esses são apenas argumentos especulativos.

Também, é interessante notar que a relação PaO_2/FiO_2 dos subgrupos de pacientes com pneumonia, pneumocistoses e tuberculoses melhorou na mesma quantidade durante a elevação da PEEP (Figura 2-Painel A). Esse fato indica o mesmo efeito da PEEP nas diferentes etiologias de insuficiências respiratórias estudadas.

O uso de uma PSV de 5 cmH_2O e um PEEP = 0 cmH_2O, em comparação com o basal, foi associado com redução significante na frequência respiratória e na $PaCO_2$. Esses efeitos são, provavelmente, na sua maior parte devido à elevação do volume corrente e redução do esforço respiratório, resultando em uma ventilação alveolar mais efetiva.

O uso de PSV em níveis tão baixos como 5 cmH_2O foi associado com melhora do volume corrente e redução do esforço inspiratório em pacientes com edema agudo de pulmão [145].

Outro achado interessante foi o encontro de uma elevada frequência respiratória nos pacientes que não sobreviveram, mesmo após 20 minutos de uso de PEEP em 10 cmH_2O. Tabela 3, Figura 5. Em estudo que avaliou o uso de CPAP por máscara em IRp devido a PCP, Boix et al. [53] verificaram que, nos pacientes intubados houve persistência de sinais clínicos de insuficiência respiratória com altas frequências respiratórias, a semelhança do observado com nossos pacientes. Estes achados merecem mais investigação quanto ao significado da manutenção de altas frequências respiratórias durante o suporte ventilatório.

Do ponto de vista dos efeitos hemodinâmicos, em nossos pacientes, nós observamos uma queda da frequência cardíaca após a instalação da PSV. Esse resultado é parecido com os resultados de estudos clínicos prévios testando a ventilação não invasiva em uma variedade de situações [67;74;146], e provavelmente reflete uma melhora no conforto respiratório dos pacientes, ao lado dos potenciais benefícios cardíacos da pressão positiva nas vias aéreas [147].

A pressão arterial média permaneceu estável, mesmo com os altos níveis de PEEP empregados, além disso, foi associada com queda da frequência cardíaca, mostrando a estabilidade do uso de altos níveis de PEEP em nossos pacientes. Todavia, estes resultados devem ser analisados com cautela devido ao pequeno tamanho da amostra em nosso estudo.

5.3 *Limitações do estudo*

As principais limitações desse estudo foram: 1. O uso sequencial de PEEPs pode induzir o fenômeno “carry-over” (transferência). Todavia, nós usamos uma sequência randomizada de PEEPs a fim de minimizar a ocorrência deste fenômeno; 2. Nós usamos um escore não validado de dispneia, porém os pacientes relatavam sua sensação de dispneia baseada no nível de dispneia basal na admissão; 3. A amostra foi calculada com base no resultado final primário de oxigenação, o que poderia permitir um erro tipo 2 para outras variáveis analisadas; 4. O ventilador mecânico utilizado não foi construído especificamente para ventilação não invasiva, mas a utilização desse tipo de ventilador para esse propósito era uma prática comum na época da coleta dos dados [148]; 5. O tempo entre a coleta dos dados e a publicação desse trabalho foi prolongado e os dados podem ser menos relevantes para os pacientes atualmente; porém, existiam poucas publicações a respeito de ventilação não invasiva em pacientes com AIDS

durante esse período, um fato que nos estimulou a concretizar a tardia publicação desse estudo fisiológico; 6. Com esses resultados não podemos diferenciar entre a melhora da oxigenação sanguínea resultante do aumento do tempo e daquela resultante do aumento da pressão nos pacientes que inicialmente usaram um PEEP de 5 cmH_2O; 7. Este é um estudo fisiológico limitado pelo curto tempo.

5.4 *Considerações finais*

Muitos desafios despontam com o uso da VNI na insuficiência respiratória hipoxêmica em pacientes com imunodeficiências, em especial nos pacientes HIV/AIDS. Destacamos a gravidade da doença de base e da lesão pulmonar; identificação de possíveis marcadores de má evolução nesses pacientes; estabelecimento de critérios e protocolos definidos de indicações, evolução e manejo dos pacientes durante o uso da VNI, em especial, na primeira hora; critérios de falência bem estabelecidos; equipe médica treinada e capacitada com local apropriado e devidamente equipados com monitores e ventiladores adequados para o uso em VNI.

No momento, damos prosseguimento a um novo ensaio clínico, prospectivo, randomizado, comparando diferentes modos de VNI em pacientes com síndrome respiratória aguda grave, o que por certo acrescentará novos conhecimentos na promissora aplicação da VNI nos pacientes com insuficiência respiratória aguda.

6 CONCLUSÕES

6.1 Em pacientes com AIDS e insuficiência respiratória aguda hipoxêmica há um aumento da oxigenação somente com a elevação progressiva e sequencial da PEEP de 5 para 15 cmH_2O.

6.2 A frequência respiratória dos pacientes teve uma queda significativa em relação ao basal com o uso de PSV de 5 cmH_2O e PEEPs de 0, 5 e 10 cmH_2O. O uso de uma PEEP de 15 cmH_2O foi associada ao aumento da FR em relação à PEEP de 0 cmH_2O.

6.3 A elevação da PEEP de 0 para 5 cm H_2O foi associada à uma elevação da $PaCO_2$ o que poderia limitar a elevação da PEEP até 10 cmH_2O.

6.4 O uso de uma PSV de 5 cmH_2O promove melhora na sensação subjetiva de dispneia independentemente do uso de PEEP.

6.5 Finalmente, o uso de PEEP até 15 cmH_2O associado com PSV de 5 cmH_2O é seguro hemodinamicamente, quando avaliados pela pressão arterial média e pela redução da frequência cardíaca.

7 REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde/SVS/DST/AIDS. Critérios de Definição de AIDS em Adultos e Crianças. Manuais 2003 2003;-56.

2. UNAIDS. 2008 Report on the global AIDS epidemic. Knowledge Center/HIVData/Global Report/2008 2008.

3. UNAIDS. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. WHO Library Cataloguing-in-Publication 2010.

4. Inciardi JA, Williams ML. Editor's introduction: the global epidemiology of HIV and AIDS. AIDS Care 2005; 17 Suppl 1:S1-S8.

5. Ministério da Saúde, SVS. Boletim Epidemiológico-DST/AIDS. Boletim epidemiológico-DST/AIDS 2010 Ano VII 2010; Nº 1.

6. Watcher RM. *Pneumocystis carinii* pneumonia and respiratory failure in AIDS. Improved outcomes and incresed use of intensive care units. Am Rec Respir Dis. 1991; 143(2):251-256.

7. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 338(13):853-860.

8. Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, Woolley IJ, Davis T, Davidson R, Beinker N, Gripshover BM, Salata RA, McComsey G, Weissman SB, Lederman MM. Changing spectrum of mortality due to human

immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995-1999. Clin Infect Dis. 2001; 32(10):1487-1493.

9. Morris A, Creasman J, Turner J, Luce JM, Wachter RM, Huang L. Intensive care of human immunodeficiency virus-infected patients during the era of highly active antiretroviral therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166(3):262-267.

10. Morris A. Improved Survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. AIDS. 2003; 17(1):73-80.

11. Dickson SJ, Batson S, Copas AJ, Edwards SG, Singer M, Miller RF. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. Thorax. 2007; 62(11):964-968.

12. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD, HIV Outpatient Study Inverstigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006; 43(1):27-34.

13. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet. 2003; 362(9377):22-29.

14. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, Pellegrin JL, Katlama C, Dabis F, Leport C; Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hepatites Virales (ANRS) CO8 APROCO-COPILOTE Study Group; Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hepatites Virales (ANRS) CO3 AQUITAINE Study Group. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500

cells/mm^3 on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 46(1):72-77.

15. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, Jr., Rhodes PH, Wood KC, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. AIDS. 2001; 15(11):1389-1398.

16. Loiseau-Peres S, Delaunay C, Poupon S, Lespessailles E, Ballouche N, Arsac P, Benhamou CL. Osteopenia in patients infected by the human immunodeficiency virus. A case control study. Joint Bone Spine. 2002; 69(5):482-485.

17. Grinspoon S. Mechanisms and strategies for insulin resistance in acquired immune deficiency syndrome. Clin Infect Dis. 2003; 37 Suppl 2:S85-S90.

18. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG, Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS, International AIDS Society-USA. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002; 31(3):257-275.

19. Pacheco AG, Tuboi SH, Faulhaber JC, Harrison LH, Schechter M. Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil. PLoS One. 2008; 3(1):e1531.

20. Grubb JR, Moorman AC, Baker RK, Masur H. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. AIDS. 2006; 20(8):1095-1107.

21. CDC. Centers of Disease Control and Prevention. 2011. Report.

22. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 46 Suppl 1:S3-S8.

23. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 46(5):607-615.

24. McKenzie R, Travis WD, Dolan SA, Pittaluga S, Feuerstein IM, Shelhamer J, Yarchoan R, Masur H. The causes of death in patients with human immunodeficiency virus infection: a clinical and pathologic study with emphasis on the role of pulmonary diseases. Medicine. (Baltimore) 1991; 70(5):326-343.

25. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, Glassroth J, Browdy BL, Rosen MJ, Kvale PA, Mangura BT, Reichman LB, Hopewell PC. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155(1):72-80.

26. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162(1):64-67.

27. Heffernan RT, Barrett NL, Gallagher KM, Hadler JL, Harrison LH, Reingold AL, Khoshnood K, Holford TR, Schichat A. Declining incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995-2000. J Infect Dis. 2005; 191(12):2038-2045.

28. Grau I, Pallares R, Tubau F, Schulze MH, Llopis F, Podzamczer D, Liñares J, Gudiol F; Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med. 2005; 165(13):1533-1540.

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

30. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. Respirology. 2009; 14(4):474-485.

31. Ministério da Saúde/SVS/PNCT. Situação da Tuberculose no Brasil. Tuberculose no Brasil. 2011.

32. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, Chequer P, Teixeira PR, Hearst N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. AIDS. 2003; 17(11):1675-1682.

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

34. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc. 1996; 71(1):5-13.

35. Travis J, Hart E, Helm J, Duncan T, Vilar J. Retrospective review of Pneumocystis jirovecii pneumonia over two decades. Int J STD AIDS. 2009; 20(3):200-201.

36. Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. Ther Adv Respir Dis. 2011; 5(1):41-59.

37. Panos GZ, Karydis I, Velakoulis SE, Falagas ME. Multi-skeletal Pneumocystis jiroveci (carinii) in an HIV-seropositive patient. Int J STD AIDS. 2007; 18(2):134-137.

38. Price RA, Hughes WT. Histopathology of Pneumocystis carinii infestation and infection in malignant disease in childhood. Hum Pathol. 1974; 5(6):737-752.

39. Saldana MJ, Mones JM. Pulmonary pathology in AIDS: atypical Pneumocystis carinii infection and lymphoid interstitial pneumonia. Thorax. 1994; 49 Suppl:S46-S55.

40. Stover DE, Greeno RA, Gagliardi AJ. The use of a simple exercise test for the diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. Am Rev Respir Dis. 1989; 139(6):1343-1346.

41. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ. Pneumocystis carinii pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. Am Rev Respir Dis. 1989; 140(5):1204-1209.

42. Weber WR, Askin FB, Dehner LP. Lung biopsy in Pneumocystis carinii pneumonia: a histopathologic study of typical and atypical features. Am J Clin Pathol. 1977; 67(1):11-19.

43. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168(12):1438-1444.

44. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. Chest. 1996; 109(1):179-193.

45. D'Angelo E, Calderini E, Robatto FM, Puccio P, Milic-Emili J. Lung and chest wall mechanics in patients with acquired immunodeficiency syndrome and severe Pneumocystis carinii pneumonia. Eur Respir J. 1997; 10(10):2343-2350.

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

47. Levine SJ. *Pneumocystis carinii*. Clin Chest Med. 1996; 17(4):665-695.

48. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of Pneumocystis carinii pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. N Engl J Med. 1990; 322(3):161-165.

49. Maxfield RA, Sorkin IB, Fazzini EP, Rapoport DM, Stenson WM, Goldring RM. Respiratory failure in patients with acquired

immunodeficiency syndrome and Pneumocystis carinii pneumonia. Crit Care Med. 1986; 14(5):443-449.

50. Miller RF, Semple SJ. Continuous positive airway pressure ventilation for respiratory failure associated with Pneumocystis carinii pneumonia. Respir Med. 1991; 85(2):133-138.

51. Gachot B, Clair B, Wolff M, Regnier B, Vachon F. Continuous positive airway pressure by face mask or mechanical ventilation in patients with human immunodeficiency virus infection and severe Pneumocystis carinii pneumonia. Intensive Care Med. 1992; 18(3):155-159.

52. Gregg RW, Friedman BC, Williams JF, McGrath BJ, Zimmerman JE. Continuous positive airway pressure by face mask in Pneumocystis carinii pneumonia. Crit Care Med. 1990; 18(1):21-24.

53. Boix JH, Miguel V, Aznar O, Aznar O, Alvarez F, Tejeda M, González E, Monferrer J, Kuret E. [Airway continuous positive pressure in acute respiratory failure caused by *Pneumocystis carinii* pneumonia]. Rev Clin Esp. 1995; 195(2):69-73.

54. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, Chidini G, Celeste E, Puccio G, Gregoretti C, Meduri GU. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. Intensive Care Med. 2002; 28(9):1233-1238.

55. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, Arantes PR, Barros F, Souza CE, Victorino JA, Kacmarek RM, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174(3):268-278.

56. Hall JB. Respiratory system mechanics in adult respiratory distress syndrome. Stretching our understanding. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158(1):1-2.

57. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet. 2009; 374(9685):250-259.

58. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, Raymondos K, Nin N, Hurtado J, Tomicic V, González M, Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Jibaja M, D'Empaire G, Sandi F, Matamis D, Montañez AM, Anzueto A; VENTILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177(2):170-177.

59. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. Intensive Care Med. 2006; 32(11):1747-1755.

60. Doherty MJ, Greenstone MA. Survey of non-invasive ventilation (NIPPV) in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the UK. Thorax. 1998; 53(10):863-866.

61. Vanpee D, Delaunois L, Lheureux P, Thys F, Sabbe M, Meulemans A, Stroobants J, Dorio V, Gillet JB. Survey of non-invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients in emergency departments in Belgium. Eur J Emerg Med. 2002; 9(3):217-224.

62. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. Eur Respir. J 2010; 36(2):362-369.

63. Maheshwari V, Paioli D, Rothaar R, Hill NS. Utilization of noninvasive ventilation in acute care hospitals: a regional survey. Chest. 2006; 129(5):1226-1233.

64. Sinuff T, Cook D, Randall J, Allen C. Noninvasive positive-pressure ventilation: a utilization review of use in a teaching hospital. CMAJ. 2000; 163(8):969-973.

65. Girault C, Briel A, Hellot MF, Tamion F, Woinet D, Leroy J, Bonmarchand G. Noninvasive mechanical ventilation in clinical practice: a 2-year experience in a medical intensive care unit. Crit Care Med. 2003; 31(2):552-559.

66. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Guérin C, Schortgen F, Lefort Y, Antonelli M, Lepage E, Lemaire F, Brochard L. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. JAMA. 2000; 284(18):2352-2360.

67. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, Gasparetto A, Meduri GU. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med. 1998; 339(7):429-435.

68. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, Mancebo J, Brochard L. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172(9):1112-1118.

69. Masip J, Roque M, Sanchez B, Fernandez R, Subirana M, Exposito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema:

systematic review and meta-analysis. JAMA. 2005; 294(24):3124-3130.

70. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. Lancet. 2006; 367(9517):1155-1163.

71. Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. Crit Care Med. 2007; 35(10):2402-2407.

72. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, Lemaire F, Brochard L. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. JAMA. 2000; 284(18):2361-2367.

73. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 1995; 333(13):817-822.

74. Park M, Sangean MC, Volpe MS, Feltrim MI, Nozawa E, Leite PF, Passos Amato MB, Lorenzi-Filho G. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. Crit Care Med. 2004; 32(12):2407-2415.

75. Nava S, Carbone G, DiBattista N, Bellone A, Baiardi P, Cosentini R, Marenco M, Giostra F, Borasi G, Groff P. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168(12):1432-1437.

76. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM, Drinkwine JH, Hill NS. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. Crit Care Med. 1997; 25(4):620-628.

77. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure--a meta-analysis update. Crit Care Med. 2002; 30(3):555-562.

78. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. Ann Intern Med. 2003; 138(11):861-870.

79. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. Crit Care Med. 2004; 32(12):2516-2523.

80. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, Brun-Buisson C, Rauss A, Lemaire F, Harf A. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. N Engl J Med. 1990; 323(22):1523-1530.

81. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, Gasparetto A, Meduri GU. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA. 2000; 283(2):235-241.

82. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. Ann Intern Med. 1996; 125(8):625-633.

83. Hill NS. Noninvasive ventilation for immunocompromised patients. N Engl J Med. 2001; 344(7):522-524.

84. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, Pelaia P, Principi T, Gregoretti C, Beltrame F, Pennisi MA, Arcangeli A, Proietti R, Passariello M, Meduri GU. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. Intensive Care Med. 2001; 27(11):1718-1728.

85. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med. 2001; 344(7):481-487.

86. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto MG. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160(5 Pt 1):1585-1591.

87. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med 2001; 27(5):812-821.

88. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. Chest. 1995; 107(3):761-768.

89. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 163, 283-291. 2001.

90. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163(2):540-577.

91. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Maviglia R, Pennisi MA, Gonzalez-Dias G, Meduri GU. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2007; 35(1):18-25.

92. Rocker GM, Mackenzie MG, Williams B, Logan PM. Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. Chest. 1999; 115(1):173-177.

93. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. Crit Care. 2006; 10(3):R79.

94. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. Chest. 1995; 107(3):761-768.

95. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. Respir Care. 2001; 46(8):798-825.

96. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974; 2(7872):81-84.

97. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 13(10):818-829.

98. Meduri GU, Stein DS. Pulmonary manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis. 1992; 14(1):98-113.

99. Nemes MI, Carvalho HB, Souza MF. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. AIDS. 2004; 18 Suppl 3:S15-S20.

100. Nemes MI, Castanheira ER, Helena ET, Melchior R, Caraciolo JM, Basso CR, Alves MT, Alencar TM, Ferraz DA. [Treatment adherence, access and AIDS assistance quality in Brazil.]. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(2):207-212.

101. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000; 23(5):386-395.

102. Nickas G, Wachter RM. Outcomes of intensive care for patients with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med. 2000; 160(4):541-547.

103. Rosen MJ. Pulmonary complications of HIV infection. Respirology. 2008; 13(2):181-190.

104. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR Recommendations and Reports 1992. 1993.

105. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, Markowitz N, Rosen MJ, Mangura BT, Hopewell PC.

Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. N Engl J Med. 1995; 333(13):845-851.

106. Hull MW, Phillips P, Montaner JS. Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS. Chest. 2008; 134(6):1287-1298.

107. Cohn DL. Bacterial pneumonia in the HIV-infected patient. Infect Dis Clin North Am. 1991; 5(3):485-507.

108. Garcia-Leoni ME, Moreno S, Rodeno P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Pneumococcal pneumonia in adult hospitalized patients infected with the human immunodeficiency virus. Arch Intern Med. 1992; 152(9):1808-1812.

109. Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. Ann Intern Med. 1992; 117(4):314-324.

110. Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, Suffredini AF, Pizzo PA, Walsh TJ, Henderson DK. NIH conference. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. Ann Intern Med. 1992; 117(5):415-431.

111. Ammann AJ, Schiffman G, Abrams D, Volberding P, Ziegler J, Conant M. B-cell immunodeficiency in acquired immune deficiency syndrome. JAMA. 1984; 251(11):1447-1449.

112. Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, Grayston JT, Wang SP, Kohler R, Muder RR, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. Medicine. (Baltimore) 1990; 69(5):307-316.

113. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. Lancet. 1987; 1(8534):671-674.

114. Levy M, Dromer F, Brion N, Leturdu F, Carbon C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigations. Chest. 1988; 93(1):43-48.

115. Ministério da Saúde BS. Boletim Eletrônico Epidemiológico. Boletim Eletrônico Epidemiológico. 2009.

116. Simon V, Ho DD, Abdool KQ. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. Lancet. 2006; 368(9534):489-504.

117. Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, Krampf W, Chaisson RE, Stites D, Wilber J, Allain JP, Carlson J. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital cohort. Br Med J. (Clin Res Ed) 1988; 296(6624):745-750.

118. Beck JM. The immunocompromised host: HIV infection. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2(5):423-427.

119. Semenzato G, Agostini C. HIV-related interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med. 1995; 1(5):383-391.

120. Hay JW, Osmond DH, Jacobson MA. Projecting the medical costs of AIDS and ARC in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr. 1988; 1(5):466-485.

121. Weinberg A, Duarte MI. Respiratory complications in Brazilian patients infected with human immunodeficiency virus. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1993; 35(2):129-139.

122. Michalany J, Mattos AL, Michalany NS, Filie AC, Montezzo LC. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in Brazil. Necropsy findings. Ann Pathol. 1987; 7(1):15-24.

123. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. JAMA. 1988; 259(8):1185-1189.

124. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, Holmberg S, Jones JL. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2000; 30 Suppl 1:S5-14.

125. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, Gonzales-Lahoz J, d'Arminio MA, Monforte A, Proença R, Phillips AN, Lundgren JD, Reiss P. Discontinuation of Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. Lancet. 1999; 353(9161):1293-1298.

126. Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, Huang L, Beard CB, Kaplan JE. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. Emerg Infect Dis. 2004; 10(10):1713-1720.

127. Thomas CF, Jr., Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med. 2004; 350(24):2487-2498.

128. Mocroft A, Phillips AN, Friis-Moller N, Colebunders R, Johnson AM, Hirschel B, Saint-Marc T, Staub T, Clotet B, Lundgren JD, EuroSUDA Study Group. Response to antiretroviral therapy among patients

exposed to three classes of antiretrovirals: results from the EuroSIDA study. Antivir Ther. 2002; 7(1):21-30.

129. Wallace JM, Hannah J. Cytomegalovirus pneumonitis in patients with AIDS. Findings in an autopsy series. Chest. 1987; 92(2):198-203.

130. d'Arminio Monforte A, Vago L, Gori A, Antinori S, Franzetti F, Antonacci CM, Sala E, Catozzi L, Testa L, Esposito R, Nebuloni M, Morono M. Clinical diagnosis of mycobacterial diseases versus autopsy findings in 350 patients with AIDS. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996; 15(6):453-458.

131. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, Bhatt SM, Abdullah F, Ng'ang'a LW, Power C, Githui WA, Porter JD, Lucas SB. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000; 24(1):23-29.

132. Netto JG, Collarile DC, Borges AF, Biancalana ML, Stefano HN. [Necroscopic findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome]. Rev Paul Med. 1990; 108(5):205-212.

133. Afessa B, Green W, Chiao J, Frederick W. Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings. Chest. 1998; 113(5):1225-1229.

134. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. J Infect Dis. 2007; 196 Suppl 1:S63-S75.

135. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. AIDS Res Ther. 2007; 4:9.

136. Khouli H, Afrasiabi A, Shibli M, Hajal R, Barrett CR, Homel P. Outcome of critically ill human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. J Intensive Care Med. 2005; 20(6):327-333.

137. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramez MP, Tanaka H, Sipmann FS, Santos DC, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169(7):791-800.

138. Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L. Relation between PaO2/FIO2 ratio and FIO2: a mathematical description. Intensive Care Med. 2006; 32(10):1494-1497.

139. Rossaint R, Hahn SM, Pappert D, Falke KJ, Radermacher P. Influence of mixed venous PO_2 and inspired O_2 fraction on intrapulmonary shunt in patients with severe ARDS. J Appl Physiol. 1995; 78(4):1531-1536.

140. Schirrmann K, Mertens M, Kertzscher U, Kuebler WM, Affeld K. Theoretical modeling of the interaction between alveoli during inflation and deflation in normal and diseased lungs. J Biomech. 2010; 43(6):1202-1207.

141. Tusman G, Bohm SH, Suarez-Sipmann F, Scandurra A, Hedenstierna G. Lung recruitment and positive end-expiratory pressure have different effects on CO2 elimination in healthy and sick lungs. Anesth Analg. 2010; 111(4):968-977.

142. Albert SP, DiRocco J, Allen GB, Bates JH, Lafollette R, Kubiak BD, Fisher J, Maroney S, Nieman GF. The role of time and pressure on alveolar recruitment. J Appl Physiol. 2009; 106(3):757-765.

143. Bachofen H, Hildebrandt J, Bachofen M. Pressure-volume curves of air- and liquid-filled excised lungs-surface tension in situ. J Appl Physiol. 1970; 29(4):422-431.

144. Bachofen H. Lung tissue resistance and pulmonary hysteresis. J Appl Physiol. 1968; 24(3):296-301.

145. Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphael JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. Crit Care Med. 2002; 30(11):2457-2461.

146. Park M, Lorenzi-Filho G, Feltrim MI, Viecili PR, Sangean MC, Volpe M, Volpe M, Leite PF, Mansur AJ. Oxygen therapy, continuous positive airway pressure, or noninvasive bilevel positive pressure ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. Arq Bras Cardiol. 2001; 76(3):221-230.

147. Lenique F, Habis M, Lofaso F, Dubois-Rande JL, Harf A, Brochard L. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155(2):500-505.

148. Bunburaphong T, Imanaka H, Nishimura M, Hess D, Kacmarek RM. Performance characteristics of bilevel pressure ventilators: a lung model study. Chest. 1997; 111(4):1050-1060.