

Fisioter Bras 2022;23(3):463-82

doi: [10.33233/fb.v23i3.4012](https://doi.org/10.33233/fb.v23i3.4012)

REVISÃO

Estratégia protetora de ventilação mecânica na síndrome respiratória aguda grave por influenza: revisão sistemática

Protective mechanical ventilation strategy in severe acute respiratory syndrome by influenza: a systematic review

Letícia Brito Mendes Pimenta*, Raquel Annoni*, Luciana de Almeida Silva Teixeira**

**Departamento de Fisioterapia Aplicada, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, **Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG*

Recebido em 9 de abril de 2021; Aceito em 12 de março de 2022.

Correspondência: Letícia Brito Mendes Pimenta, Departamento de Fisioterapia Aplicada, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Av. Frei Paulino, 30 Abadia 38025-180 Uberaba MG

Letícia Brito Mendes Pimenta: leticia.pimenta@uftm.edu.br

Raquel Annoni: raquel.annoni@uftm.edu.br

Luciana de Almeida Silva Teixeira: lalmeidast@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar se a estratégia protetora de ventilação mecânica na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) por Influenza é capaz de reduzir o tempo de ventilação mecânica e aumentar a sobrevida. **Métodos:** A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Embase, Cochrane, Lilacs, Medline, Scopus, Web of Science, Science Direct, Cinahl e SAGE, entre 2009 e 2019. Buscou-se por ensaios clínicos controlados e randomizados, estudos analíticos com grupo controle: coorte prospectiva ou controle histórico. A população estudada foi de indivíduos adultos com diagnóstico de síndrome respiratória aguda grave por Influenza, que receberam estratégia protetora de ventilação com baixos volumes correntes e/ou manobra de recrutamento alveolar comparada com qualquer outra estratégia. **Resultados:** A busca resultou em 445 referências; apenas 1 artigo preencheu os critérios de elegibilidade. O estudo incluído trouxe que o uso de baixos volumes traz benefícios para os pacientes com SDRA de

etiologias virais, como menor tempo de ventilação mecânica, de internação em UTI e hospitalar. *Conclusão:* A escassez de artigos sobre a estratégia de ventilação protetora em SDRA secundário à infecção por Influenza não permite concluir se essa estratégia é capaz de reduzir o tempo de ventilação e/ou melhorar a sobrevida nessa população. A literatura carece de mais estudos que permitam conclusões robustas.

Palavras-chave: síndrome do desconforto respiratório agudo; vírus influenza; respiração artificial.

Abstract

Objective: To assess whether the protective strategy of mechanical ventilation in Severe Acute Respiratory Syndrome due to Influenza can reduce the time of mechanical ventilation (MV) and increasing survival. *Methods:* Systematic literature review with the PRISMA-P 2015 protocol. The search strategy was performed in the Pubmed, Embase, Cochrane, Lilacs, Medline, Scopus, Web of Science, Science Direct, Cinahl and SAGE databases. The search resulted in a total of 445 references, but only 1 article met the criteria defined for this review. The data were extracted and the evidence set was evaluated according to the GRADE approach. *Results:* The included study showed that the use of low tidal volumes brings benefits to patients with ARDS of viral etiologies, such as less time on mechanical ventilation and less time in the ICU and hospital. In addition, ventilated patients with high volumes had a higher mortality in 28 days. *Conclusion:* The results presented underline the importance of the immediate recognition of ARDS secondary to influenza infection and the need for implantation of protective MV. However, the low quality of the evidence from these studies does not allow us to draw robust conclusions.

Keywords: respiratory distress syndrome; influenza virus; respiration, artificial.

Introdução

A infecção respiratória pelo vírus influenza A continua sendo uma importante ameaça à saúde global. Algumas pandemias já ocorreram, e embora seja impossível prever a próxima, sua ocorrência é considerada inevitável. Considerando a crescente globalização econômica e urbanização, a próxima pandemia poderá se espalhar mais rapidamente e ainda poderá desencadear um grande número de óbitos [1]. Dados recentes da Organização Mundial de Saúde estimam cerca de um bilhão de casos de infecção pelo vírus influenza A anualmente no mundo, sendo 3 a 5 milhões graves, resultando em 290.000 a 650.000 mortes [1,2].

Em relação à patogenia da infecção pelo vírus influenza A nos seres humanos, a infecção do trato respiratório inferior pode levar à morte por insuficiência respiratória, frequentemente devido a inundação alveolar com subsequente desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) [3]. A incidência geral de SDRA por influenza é de 2,7 casos por 100.000 pessoas-ano e pode ser responsável por 3,8% de todas as internações por insuficiência respiratória [4].

A lesão das vias aéreas, epitélio e endotélio alveolar mediado pelo vírus ocorre por meio da própria patogenicidade viral, atribuível ao seu tropismo pelas vias aéreas do hospedeiro e células epiteliais alveolares; e também devido a uma resposta imune inata robusta, que embora contribua para a depuração viral, pode piorar a gravidade da lesão pulmonar. Estudos também sugerem que a mortalidade na infecção viral pode resultar de uma resposta imune excessivamente exuberante ou depuração viral prejudicada. O mecanismo molecular exato por trás da apresentação clínica variada ainda não está claro [4,5]

A grave insuficiência respiratória após infecção pelo vírus Influenza A pode resultar em necessidade de suporte ventilatório. Durante a pandemia de 2009, aproximadamente 60 a 88% dos pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTIs) por complicações da infecção pelo vírus Influenza requereram ventilação mecânica (VM) e destes, 49 a 72% evoluíram com SDRA [6,7]. Porém, apesar dos benefícios, a ventilação por pressão positiva pode piorar a lesão pulmonar pré-existente ou ainda induzir injúria pulmonar por si só, chamada de lesão induzida pelo ventilador mecânico – *ventilator-induced lung injury* (VILI) [6].

Um terço dos pacientes progridem para hipoxemia refratária pós-dano alveolar difuso associado com bronquiolite necrotizante e extensa hemorragia, e necessitam de técnicas de ventilação mecânica de resgate [8,9]. Estas técnicas incluem manobras de recrutamento alveolar, ventilação por posição prona, ventilação por alta frequência, oxigenação por membrana extracorpórea, dentre outros. Apesar de muitos estudos comprovarem benefícios destas terapias de resgate na SDRA por outras etiologias, existe incerteza a respeito da efetividade dessas terapias de resgate entre os pacientes com SDRA por influenza [10].

Estudos relatam mortalidade de 21 a 48% nos pacientes que desenvolvem a SDRA por influenza [11]. O curso clínico é substancialmente diferente da SDRA não-influenza, com evolução rapidamente progressiva [12,13]. Neste contexto, uma revisão sistemática serviria para orientar as melhores práticas em suporte ventilatório para pacientes com SDRA por Influenza. Sendo assim, foi formulada a pergunta baseada na estratégia PICO: “A estratégia protetora de ventilação mecânica na Síndrome

Respiratória Aguda Grave por Influenza é capaz de reduzir o tempo de ventilação mecânica e aumentar a sobrevida?”

Métodos

Protocolo

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com guia PRISMA-P 2015 [14] (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). O protocolo foi registrado no banco de dados PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), sob o número CRD42020156373.

Critérios de elegibilidade

Para a população (P), foram incluídos estudos sobre indivíduos adultos com diagnóstico de síndrome respiratória aguda grave por Influenza. Para o diagnóstico de SDRA utilizou-se a definição de Berlim [15] e para o diagnóstico de Influenza, a confirmação etiológica por RT-PCR, teste rápido ou cultura viral. As intervenções (I) incluídas foram relacionadas à ventilação mecânica protetora sendo definidas como instituição de baixos volumes correntes e/ou de manobra de recrutamento alveolar. Foram selecionados estudos que compararam (C) as intervenções citadas com qualquer outra estratégia ventilatória empregada. Em relação aos desfechos (O), incluímos como desfecho primário tempo de ventilação mecânica e desfecho secundário sobrevida em 28 dias.

Foram incluídos estudos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre os anos de 2009 a 2019. Os artigos foram excluídos na ausência de interface com o objetivo da revisão, pacientes menores de 18 anos, modelos animais, resumos, estudos de caso, editoriais ou revisões de literatura.

Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Embase, Cochrane, Lilacs, Medline, Scopus, Web of Science, Science Direct, Cinahl e SAGE. A estratégia utilizada foi:

1) Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto OR Respiratory Distress Syndrome, Adult OR Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto OR SDRA Humano OR human

ARDS OR Pulmão de Choque OR shock lung OR choque pulmonar OR Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto OR adult respiratory distress syndrome OR síndrome de dificultad respiratória del adulto OR Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo OR acute respiratory distress syndrome OR síndrome de dificultad respiratória aguda OR Síndrome do Desconforto Respiratório em Adultos OR respiratory distress syndrome in adults OR síndrome de dificultad respiratória en adultos

2) Orthomyxoviridae OR Mixovirus OR Vírus da Influenza OR influenza virus OR virus de la gripe OR Virus das Gripes OR flu virus OR Vírus de Gripe OR virus de la influenza OR Vírus de Gripes

3) Respiração Artificial OR Respiration, Artificial OR Respiración Artificial OR Ventilação Mecânica OR mechanical ventilation OR ventilacion mecânica.

4) 1 AND 2 AND 3

Seleção dos estudos e coleta de dados

Na seleção dos artigos buscou-se por ensaios clínicos controlados e randomizados, estudos analíticos com grupo controle: coorte retrospectiva, prospectiva ou com controle histórico. Dois revisores (L.B.M.P. e R.A.) avaliaram os títulos e resumos de forma independente. O texto completo de todos os artigos relevantes foi avaliado segundo os critérios de elegibilidade. Os artigos foram incluídos por consenso de ambos os revisores e não houve necessidade de um terceiro revisor resolver quaisquer divergências. A extração dos dados foi realizada por um revisor e o outro revisou a extração. Os dados extraídos foram: autor, ano e país; tipo de estudo; população; comparação; resultados e conclusão.

Avaliação da qualidade das evidências

Para a avaliação da qualidade da evidência foi utilizado o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation*). Inicialmente, evidências provenientes de estudos randomizados foram consideradas como de alta qualidade, e aquelas provenientes de estudos observacionais de baixa qualidade [16].

Análise estatística

Considerando a inclusão de apenas um estudo, não foi possível o tratamento estatístico das informações por meio de metanálise. Os resultados foram analisados de forma descritiva.

Resultados

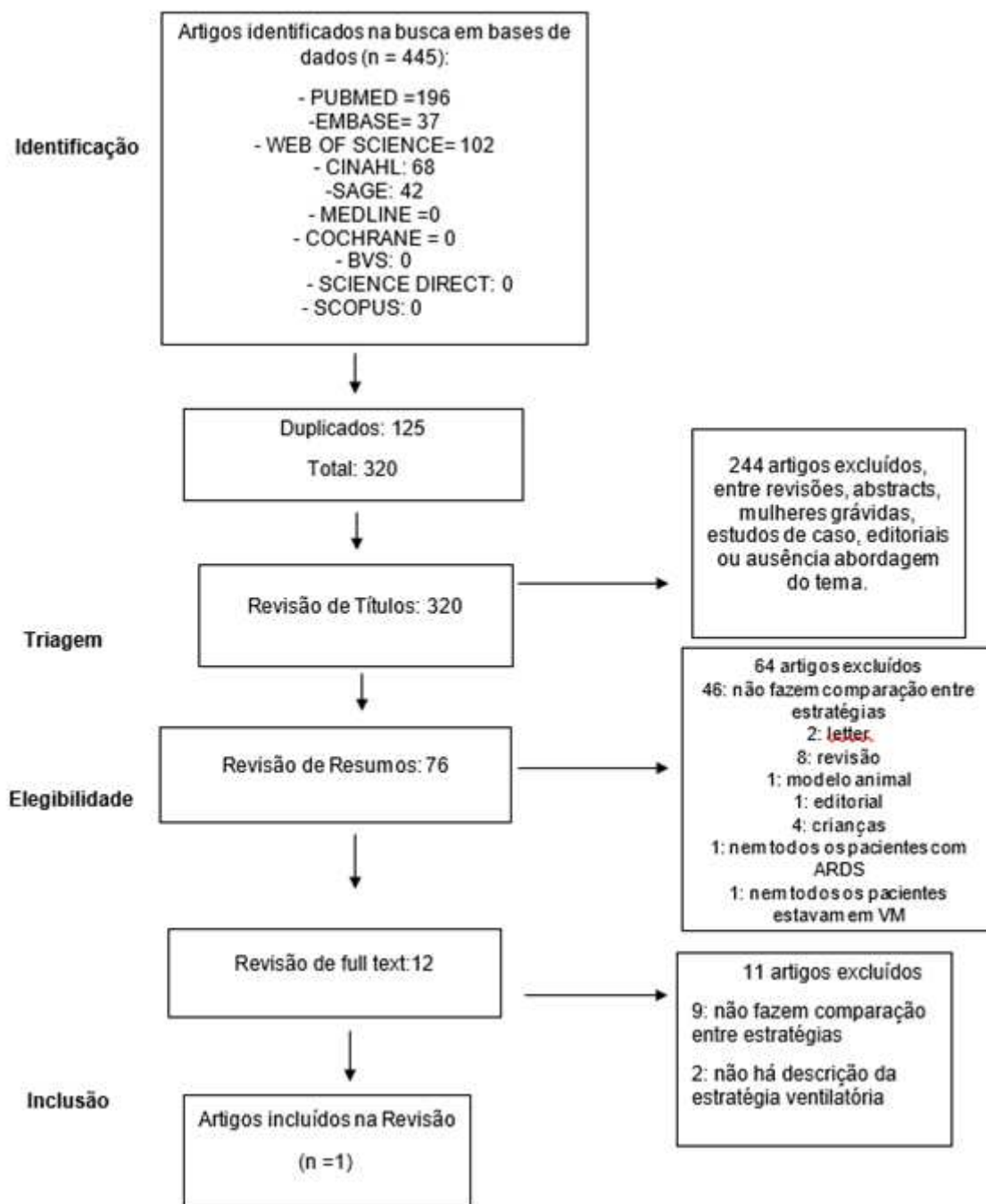
Processo de seleção dos estudos

A busca resultou em um total de 445 referências (Figura 1). Após a remoção de 125 artigos duplicados, 320 títulos foram selecionados quanto à relevância em relação à questão PICO. Foram excluídos 244 artigos, entre revisões, abstracts, estudos de caso, editoriais ou ausência de abordagem do tema. Em relação aos resumos, 76 foram avaliados e 64 artigos excluídos por não fazerem comparação entre estratégias; por serem revisões e/ou editoriais; estudos em modelo animal ou em crianças e; por nem todos os pacientes apresentarem SDRA ou estarem em ventilação mecânica (VM). Portanto, os textos completos de 12 artigos foram revistos, sendo 11 excluídos devido à ausência de comparação entre estratégias ou ausência de descrição da estratégia ventilatória empregada.

Avaliação da qualidade das evidências

No sistema GRADE, a avaliação da qualidade da evidência é realizada para cada desfecho analisado [16], em nosso estudo desfecho primário tempo de ventilação mecânica e desfecho secundário: sobrevida em 28 dias. Como foi incluído apenas 1 estudo observacional, a qualidade da evidência se inicia como baixa. O risco de viés de publicação é maior em estudos observacionais, classificando o risco, portanto, como substancial ou fortemente suspeito.

A imprecisão também reduz o nível de evidência, pois o tamanho da amostra é pequeno. Não há evidência indireta a ser considerada. Sobre a inconsistência, não se observou diferença entre os subgrupos. Nenhuma das comorbidades diferiram significativamente entre cada um dos grupos de volume corrente (VC), exceto para diabetes ($P = 0,042$). O valor de PEEP e pressão inspiratória empregados não foi significativamente diferente entre os diferentes grupos de volume corrente ($P = 0,706$ e $P = 0,587$, respectivamente). O uso de estratégias de manejo para hipoxemia não diferiu entre os grupos de VC ($P = 0,966$, $P = 0,176$ e $P = 0,406$, respectivamente). Diante destas análises, a confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados (tabela I).



Fonte: Moher D et al. [14]

Figura 1 - Modelo de diagrama de fluxo

Tabela I - Avaliação da qualidade de evidências

Desfecho	Participantes	Qualidade da evidência (grade)	Efeito relativo (IC 95%)
Tempo de VM	104	Muito Baixo	P: 0,046
Sobrevida em 28 dias	104	Muito Baixo	1,459-4,515; P = 0,001).

Características do estudo incluído

Apenas um estudo preencheu os critérios de inclusão (Tabela II) [17]. Os autores analisaram prontuários de 104 pacientes que necessitaram de VM para tratar a SDRA causada pela infecção por influenza A/H1N1 na Coreia. Esses registros foram classificados em 3 categorias, de acordo com o VC que receberam: VC menor ou igual a 7 ml/kg, VC maior que 7 ml/kg e menor ou igual a 9 ml/kg ou VC maior que 9 ml/kg. O grupo com VC maior que 9 ml/kg mostrou uma mortalidade na UTI em 28 dias significativamente maior que o grupo com VC menor ou igual a 7 ml/kg (72,0% vs 40,7%, $P = 0,007$) e o grupo com VC entre 7,1 e 8,9 ml/kg (72,0% vs 42,2%, $P = 0,004$). A gravidade da hipoxemia avaliada pela PaO₂/FIO₂ não foi um indicador de mortalidade na UTI em 28 dias (HR, 0,997; IC95%, 0,992-1,002; $P = 0,173$). Na análise multivariada ajustada para idade, VC maior que 9 ml/kg, escores APACHE II e SOFA indicou que VC maior que 9 ml/kg de peso predito foi um preditor independente para mortalidade na UTI em 28 dias (HR, 2,459; IC 95%, 1,357-4,457; $P = 0,003$). O escore SOFA foi também um indicador significativo de mortalidade em 28 dias (HR, 1,158; IC, 1,031-1,301; $P = 0,014$).

Tabela II - Características do estudo incluído

Tipo de estudo	População	Comparação	Resultados	Medidas de desfecho
Estudo observacional retrospectivo	104 pacientes admitidos em 28 UTI, entre setembro de 2009 a fevereiro de 2010. Idade: 55,1 ± 18,3 anos, 55,8% sexo masculino. APACHE II 23,0 ± 6,9 e SOFA 9,7 ± 3,0. 90(86,5%) apresentaram comorbidades, sendo a mais comum a hipertensão (n = 40, 38,5%).	Comparação entre 3 grupos: VC menor 7 mL/kg; VC maior 7 mL/kg e menor 9 mL/kg; VC maior 9 mL/kg de peso corporal predito.	48,1% de todos grupos evoluíram a óbito em 28 dias. Houve diferenças significativas na duração de 28 dias sem ventilação, 28 dias sem UTI e 28 dias sem hospital entre os grupos ($P = 0,046$, $P = 0,044$ e $P = 0,038$, respectivamente). Grupo com baixo VC (VC = 7 mL / kg) não apresentou melhor sobrevida que o grupo intermediário, porém apresentou menor tempo de desmame e alta da UTI e hospitalar.	VC maior 9 mL/kg de peso predito está relacionado a um aumento da mortalidade em 28 dias (HR, 2,567; IC 95%, 1,459-4,515; $P = 0,001$).

Características dos estudos excluídos

A maior parte dos estudos excluídos eram observacionais e retrospectivos [18-23] e não faziam comparação entre estratégias ventilatórias. A síntese dos estudos e os motivos para exclusão são expostos na Figura 1.

Dos onze trabalhos excluídos, cinco relatam a experiência no uso de oxigenação por membrana extracorpórea [18,19,21,23-25] usada como terapia de resgate diante da hipoxemia refratária observada nos pacientes (tabela III). Em 2013 no Canadá, autores realizaram comparação entre pacientes que receberam óxido nítrico inalatório com um grupo que não recebeu, mas não relataram a estratégia ventilatória do grupo sem óxido nítrico [23]. Na Índia, pesquisadores realizaram uma coorte retrospectiva em grupos de pacientes com SDRA por influenza entre sobreviventes e não sobreviventes que receberam ventilação de alta frequência. Foi observado um aumento da sobrevida nos pacientes que receberam menor tempo de ventilação convencional antes da aplicação da ventilação de alta frequência [26].

Um estudo observacional prospectivo no Chile em 2011 avaliou os efeitos de um protocolo envolvendo medidas farmacológicas e não farmacológicas [27], que envolvia estratégia protetora de ventilação mecânica, ajuste individualizado da PEEP, protocolo de sedoanalgesia, manejo restritivo de fluidos, protocolo de desmame e ventilação por posição prona, além da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) como terapia de resgate. Foi observada diminuição da mortalidade em relação a populações comparáveis (21%).

No ano de 2018 em Taiwan, autores demonstraram aumento da mortalidade nos pacientes com SDRA por influenza que foram ventilados com VC superior a 8 ml/kg peso predito nas primeiras horas após a intubação. Um aumento de 1 ml/kg peso predito nas primeiras horas esteve relacionado com aumento de 26,1% na mortalidade em 30 dias [20].

Outro estudo, conduzido nos Estados Unidos em 2011, realizou comparação entre pacientes que desenvolveram SDRA por H1N1 comparado a um grupo SDRA não-H1N1 [12]. Os resultados comprovaram que a gravidade da SDRA associada à influenza é superior à lesão pulmonar não associada à influenza, com hipoxemia mais grave e persistente por dias após a apresentação inicial [28,29].

Tabela III - Características dos estudos excluídos

Autor Ano País	Design de estudo	População	Comparação	Resultados	Conclusão	Motivo da exclusão
Bonastre et al., 2012, Espanha [18]	Estudo prospectivo, observacional e multicêntrico.	N: 300 148 hospitais espanhóis. Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado. Idade: mediana 36 anos (27,5-42,0). Gênero: 58% sexo masculino. 79,7% necessitaram VM. 3% (9) usaram ECMO APACHE II e SOFA :15,0 (12,5-24,0) e 5,5 (4,0-8,8), respectivamente.	Não há.	Complicações relacionadas à ECMO: 4 pacientes. Sobrevida hospitalar: 44,4%. 100% casos tiveram 5 dias de atraso no tratamento antiviral. 4 pacientes (44,4%) apresentaram comorbidades. Nenhum paciente havia sido vacinado.	Os autores concluem que a sobrevida hospitalar alcançada com o uso da ECMO permite que seja considerada uma possível técnica de resgate nesses pacientes.	Não há comparação com a estratégia protetora. Inclui pacientes menores de 18 anos.
Chan et al., 2010, Hong Kong [19]	Estudo observacional retrospectivo, multicêntrico.	N: 7 Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado e necessidade de VM. 100% receberam ECMO Idade: mediana 42 (39-50) anos. Comorbidades:4. Tempo início dos sintomas até internação: 5 (4-7) dias.	Não há.	Tempo de ECMO, VM, permanência na UTI e hospitalar: 6 (6-10), 19 (11-25), 19 (18-30), e 31 (25-55) dias, respectivamente. Mortalidade: 14% (1 óbito).	A relação custo-benefício da ECMO ainda permanece incerta.	Não há comparação com a estratégia protetora.
Chan et al., 2018, Taiwan [20]	Estudo observacional retrospectivo.	N: 263 Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado e SDRA e necessidade de VM. Idade: 59.8 ± 14.6 (anos). Gênero: 66,1% sexo masculino. Comorbidades prevalentes: diabetes tipo II (28,9%) e malignidade (13,3%).	Coorte em grupos de sobreviventes e não sobreviventes com base na mortalidade em 30 dias.	Mortalidade em 30 dias: 23,2%. VC médio nos 3 primeiros dias após intubação: maior 8 mL/kg de peso corporal predito. VC > 8 mL/kg de peso predito aumentou a mortalidade em 30 dias.	O primeiro VC maior que 8 mL/kg de peso predito é um fator de risco independente para mortalidade na infecção complicada por influenza por SDRA.	Não há comparação com a estratégia protetora.

Cianchi et al., 2011, Itália [21]	Estudo observacional retrospectivo	N: 12 Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado e necessidade de VM ECMO: 7 Estratégia protetora: 5 Coinfecção e comorbidades: apenas nos pacientes com ECMO.	Não há	Nenhuma complicação importante ocorreu durante uso da ECMO. Mortalidade: 8,3%. O uso rotineiro do ultrassom pulmonar limitou o número de exames radiológicos e diminuiu a necessidade de transporte, evitando a desconexão transitória do ventilador.	Uso da ECMO foi seguro e viável. O ultrassom pulmonar é um meio eficaz para a avaliação diária de pacientes com SDRA.	Não há comparação com a estratégia protetora.
Cornejo, 2011, Chile [27]	Estudo observacional retrospectivo.	N: 19 Idade: 41 ± 13 anos. APACHE II: 16 ± 7 SOFA: 8 ± 4. Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado e necessidade de VM. Tempo entre início dos sintomas e início do tratamento antiviral: 5,1 ± 2,6 dias. Pacientes receberam abordagem sistemática que envolvia estratégia de proteção pulmonar, ajuste individual de PEEP, sedoanalgesia guiada por protocolo, manejo restritivo de fluidos, protocolo de desmame e ventilação posição prona e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) como terapia de resgate.	Não há	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 antes da VM: 100% pacientes. SDRA: 16 pacientes. Terapia de resgate com posição prona: 10 e ECMO: 2 (um paciente exigiu as duas terapias). Tempo VM: 16 ± 13 dias. Tempo de permanência UTI e hospitalar: 18 ± 12 e 28 ± 17 dias, respectivamente. Mortalidade: 21%.	Hipoxemia grave e alta taxa de taxas de resgate foram observadas. Mortalidade menor que a relatada anteriormente em populações comparáveis, o que pode estar relacionado ao uso de uma abordagem sistemática para estratégias terapêuticas ventilatórias e não ventilatórias.	Não há comparação com a estratégia protetora.
Davies et al, 2009, Austrália e Nova Zelândia [22]	Estudo observacional, retrospectivo.	N: 201 ECMO: 68 Não-ECMO: 133 Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRA. Idade: mediana 34,4 (26,6-43,1) anos.	Não há.	Tempo ECMO: 10 (7 a 15) dias. Alta UTI: 71%. Alta hospitalar: 47%. Óbito: 21%.	Um terço dos pacientes receberam ECMO. Presença de hipoxemia grave.	Não há comparação com a estratégia protetora. Inclui pacientes menores de 18 anos.

		Gênero: 50% masculino. Comorbidades prevalentes: obesidade, asma e diabetes.				
Funk et al, 2013, Canadá [23]	Estudo observacional, retrospectivo.	N: 94 Óxido nítrico inalatório: 9 Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRA. Idade do grupo óxido nítrico: 24.7 (8.8). Gênero: 66% feminino. IMC: 35,3 (7,4) APACHE II: 21,9 (7,6).	Compara pacientes que receberam NO com aqueles que não receberam NO.	Houve melhora significativa e sustentada na relação PaO ₂ /FIO ₂ e PaO ₂ . Não melhorou as trocas gasosas o suficiente para permitir a remoção precoce da ventilação mecânica. Não houve diferença na mortalidade nos pacientes que receberam óxido nítrico.	O óxido nítrico inalatório pode ser considerado em pacientes com hipoxemia grave quando a SDRA é derivada de uma origem respiratória tratável.	Não há comparação com a estratégia protetora.
Hou et al, 2012, China [24]	Estudo prospectivo.	N: 9 Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRA em uso de ECMO. Gênero: 44,4 % feminino. Idade: média 31,2 anos. Todas tinham histórico de gravidez recente ou puerpério.	Não há.	Tempo ECMO: 436.6 ± 652.1 h (67.0–2160.0). Após 1 ano de seguimento, 5 pacientes (55,7%) foram desmamados da ECMO. 5 pacientes (55,7%) sobreviveram até alta hospitalar. 4 pacientes (44,4%) evoluíram à óbito durante a ECMO. Tempo de internação UTI e hospitalar: 4-204 dias (mediana, 32) e 4-234 dias (mediana, 38), respectivamente. Não houve diferença significativa entre sobreviventes e não sobreviventes nos parâmetros rastreados.	O uso da ECMO em pacientes críticos com SDRA relacionada à influenza A (H1N1) foi viável e eficaz. Porém, é um tratamento tecnicamente exigente. O sucesso depende da seleção cuidadosa dos pacientes.	Não há comparação com a estratégia protetora. Inclui pacientes menores de 18 anos.

Jog et al, 2013, Índia [26]	Estudo coorte retrospectivo	N: 19. Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRA, em uso de ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF). Idade: 30,21 ± 9,60 anos. APACHE II: 13,25 ± 1,90,	Coorte em grupos de sobreviventes e não sobreviventes	Sobreviveram: 52%. Melhora significativa na PaO ₂ /FiO ₂ 24h após o início da VOAF (77,89 ± 32,50 vs. 121,78 ± 37,94, p = 0,005) em toda a coorte. A aplicação precoce da VOAF foi o único preditor independente de sobrevida significativo (p = 0,045). A razão de chances de sobrevivência foi de 7,05 (IC 95%, 1,04-47,78) para todos os dias de ventilação convencional reduzida.	Limitar a duração da ventilação controlada com altos volumes antes da VOAF pode conferir um benefício ao impedir a lesão pulmonar induzida por ventiladores nesses pacientes.	Não há comparação com a estratégia protetora.
Pham et al., 2013, França [25]	Estudo coorte prospectivo	N: 123 Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRA em uso de ECMO. Idade: média 42 anos. Gênero: 50% masculino. 76% tinham fatores de risco para complicações: Gravidez ou pós-parto 15%, IMC 30,5 (8,5) kg/m ² . Infecção bacteriana concomitante: 23%. Choque séptico: 49%.	Coorte entre pacientes com ECMO e sem ECMO.	Duração mediana da ECMO, intubação e permanência na UTI: 11, 28 e 33 dias, respectivamente. 44 (36%; intervalo de confiança de 95% [IC], 27-44%). Óbitos na UTI: 22 falência de vários órgãos; 8 hipoxemia refratária; 6 choque refratário; 5 de hemorragia intracraniana; 3 por causa não especificada de morte. Complicações relacionadas à ECMO: 65 (53%).	Não foi possível demonstrar benefício da ECMO na sobrevida da UTI quando comparado ao tratamento convencional em pacientes pareados com gravidade semelhante.	Não há comparação com a estratégia protetora.
Riscili et al, 2011, Estados Unidos [12]	Estudo retrospectivo	N: 82 Diagnóstico de SDRA. Diagnóstico de influenza: 23 (38,3%). Gênero: 50% masculino. Idade: 47,7 ± 23,5.	Coorte de pacientes com SDRA associado à H1N1 com SDRA não H1N1.	Pacientes com SDRA associada ao H1N1 eram mais jovens, com um índice de massa corporal maior, mais propensos a receber ventilação mecânica logo após o início dos sintomas. Apresentaram pior gravidade e oxigenação. Necessitaram de altos níveis de	A hipoxemia e a lesão pulmonar em pacientes com H1N1 se devem especificamente à extensão da lesão respiratória da própria infecção e não à lesão secundária relacionada ao tratamento da	Não há comparação com a estratégia protetora.

PEEP e terapias de resgate. Os escores de lesão pulmonar (LIS) foram significativamente piores em pacientes com SDRA associada ao H1N1.	falência de múltiplos órgãos associada.
---	---

Discussão

Este estudo teve como objetivo resumir as evidências disponíveis sobre a estratégia protetora de VM na SDRA por influenza. Foi utilizada uma ampla estratégia de busca para identificar estudos que pudessem colaborar no manejo da hipoxemia refratária e melhorar a sobrevida desta população. Porém, a grande maioria dos estudos identificados não preenchiam os critérios de inclusão. Não foi encontrado nenhum estudo experimental, apenas 1 estudo observacional retrospectivo que abordava os aspectos definidos na estratégia PICO.

Na literatura, os resultados clínicos favoráveis dos efeitos da redução do VC na SDRA estão bem definidos [30,31]. Porém, no caso da SDRA por etiologias virais não há evidências confiáveis de que essa importante intervenção terapêutica consiga reduzir a mortalidade [32]. Um estudo observacional retrospectivo no México relatou não haver diferenças entre VC ou estratégias ventilatórias entre os sobreviventes ou não sobreviventes [33] (média, 8,97 vs 7,8 ml/kg; P = 0,190).

Contudo, o estudo incluído nesta revisão analisando 104 pacientes na Coreia descreve os efeitos da ventilação mecânica com baixos VC (menor ou igual a 7 mL/kg peso predito), médios VC (maior que 7 ml/kg, porém menor ou igual a 9 ml/kg) ou altos VC (maior que 9 ml/kg peso predito) em pacientes com SDRA por influenza [17]. Os autores concluíram que baixos volumes trazem benefícios para os pacientes com SDRA de etiologias virais, como menor tempo de VM e menor tempo de internação em UTI e hospitalar. Além disso, os pacientes ventilados com VC elevado apresentaram maior mortalidade em 28 dias. Corroborando estes achados, um estudo retrospectivo realizado em Taiwan comprovou que um aumento de 1 ml/kg de peso predito nos primeiros três dias de intubação esteve relacionado à 26% de aumento da mortalidade nos pacientes com infecção por influenza [20].

A gravidade da SDRA secundária à infecção por influenza é superior à SDRA por outras etiologias, com hipoxemia mais grave e persistente por dias após a apresentação. Essa diferença na gravidade da lesão pulmonar é comprovada por vários estudos patológicos e de autópsia que demonstraram danos alveolares difusos e

hemorragia alveolar em pacientes com H1N1 [12]. Em virtude do grave comprometimento pulmonar, terapias de resgate são frequentemente necessárias, entre elas a manobra de recrutamento alveolar (MRA), oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), ventilação por posição prona e óxido nítrico inalatório.

A MRA faz parte da estratégia protetora, sendo utilizada com aumento das pressões inspiratórias por curtos períodos de tempo para abrir os alvéolos colapsados e permitir a distribuição mais homogênea da ventilação [9,10]. Como a SDRA é uma doença que cursa de uma fase exsudativa a uma fase com fibrose alveolar e intersticial persistente, o diagnóstico precoce é fundamental, para que as MRA e a manutenção da abertura alveolar com PEEP suficiente sejam eficazes. Os benefícios em relação à redução do tempo de ventilação mecânica e redução de mortalidade ainda não está claro na literatura [20,35,36].

A ECMO foi bastante utilizada como terapia de resgate na SDRA por H1N1 durante a pandemia de 2009 [24]. Trata-se de uma modalidade de suporte de vida extracorpóreo que possibilita suporte temporário à falência da função pulmonar e/ou cardíaca refratária ao tratamento clínico convencional [37]. Sobre o uso da ECMO para a SDRA por influenza, a literatura apresenta baixo nível de evidência, com resultados divergentes [18,19,21,22,24,25]. Alguns concluíram que a relação custo-benefício ainda permanece incerta, sem diferenças na sobrevida quando comparado ao tratamento convencional [19,25]. Porém, outros demonstraram que a sobrevida hospitalar alcançada com o uso da ECMO permite que seu uso seja considerado seguro e eficaz [18,21,24].

A ventilação por posição prona também é uma estratégia de resgate bastante utilizada em pacientes com SDRA. Ensaios clínicos controlados e randomizados comprovaram melhora da oxigenação quando os pacientes estão em decúbito ventral do que em decúbito dorsal, assim como redução da lesão induzida pelo ventilador [38]. Contudo, na SDRA por etiologias virais não há comprovação sobre a redução de mortalidade.

Estudos observacionais mostraram benefícios do uso do óxido nítrico inalatório para os pacientes com SDRA por influenza com hipoxemia refratária e com hipertensão pulmonar comprovada. Proporciona melhora transitória da oxigenação atuando principalmente como adjunte entre outras terapias [39]. Porém, seu uso rotineiro não é recomendado, visto não haver melhora da sobrevida e um aumento no risco de disfunção renal [40].

A limitação do VC para os pacientes com influenza parece estar relacionada à diminuição da mortalidade, no entanto não há estudos experimentais suportando essa ideia como acontece na SDRA por outras etiologias. Apesar de se passarem quase vinte

anos da publicação dos primeiros estudos [30,31], ainda se presencia a dificuldade em se adotar estratégia protetora, principalmente diante de importante hipercapnia e hipoxemia refratária [19,22]. No Brasil, a prática clínica segue as orientações das diretrizes brasileiras de ventilação mecânica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) de 2013, criada após fórum com 59 especialistas que fizeram extensa revisão da literatura mundial [41]. Estas diretrizes recomendam a ventilação mecânica com VC menor ou igual a 6 ml/kg peso predito para SDRA de etiologias diversas, contudo, não há recomendação específica para a SDRA por influenza. Isso mostra a grande limitação que temos para a prática clínica baseada em evidências nesta população.

Um dos principais achados desta revisão sistemática é a necessidade de novas pesquisas para investigar os efeitos da estratégia protetora de ventilação mecânica nos pacientes com SDRA por Influenza. Como limitações, podemos citar a dificuldade em encontrar estudos que preenchiam os critérios predefinidos baseados na questão PICO. Ademais, não encontramos nenhum ensaio clínico controlado e randomizado que avaliou o uso de estratégia protetora de ventilação mecânica nessa população específica.

Conclusão

A despeito da ampla busca na literatura, não foi encontrado nenhum ensaio clínico randomizado e controlado para o uso de estratégia protetora de ventilação mecânica em pacientes com SDRA por influenza. Portanto, não há dados suficientes para sabermos se a estratégia protetora pode reduzir o tempo de ventilação mecânica e aumentar a sobrevida em 28 dias, o que limita as conclusões sobre os benefícios de tal estratégia nessa população.

Conflito de interesse

Não há.

Fontes de financiamento

Não houve financiamento para a pesquisa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pimenta LBM, Annoni R, LAS; *Coleta de dados:* Pimenta LBM, Annoni R; *Análise e interpretação dos dados:* Pimenta LBM, Annoni R; *Redação do manuscrito:* Pimenta LBM, Annoni R, Teixeira LAS; *Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:* Pimenta LBM, Annoni R, Teixeira LAS

Referências

1. World Health Organization. Influenza (seasonal) news release 2019 [Internet]. [cited 2020 Jan 14]. Available from: www.who.int/news-room/detail/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy
2. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018;391:1285-300. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2
3. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GRS. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J* 2015. doi: 10.1183/09031936.00186214
4. Ortiz JR, Neuzil KM, Rue TC, Zhou H, Shay DK, Cheng PY, et al. Population-based incidence estimates of influenza-associated respiratory failure hospitalizations, 2003 to 2009. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:710-5. doi: 10.1164/rccm.201212-2341OC
5. Thomas M, Mani RS, Philip M, Adhikary R, Joshi S, Revadi SS, et al. Proinflammatory chemokines are major mediators of exuberant immune response associated with Influenza A (H1N1) pdm09 virus infection. *Med Virol* 2017;89:1373-81. doi: 10.1164/rccm.201212-2341OC
6. Liu X, Ma T, Qu B, Ji Y, Liu Z, Liu Z. Efficacy of lung recruitment maneuver with high-level positive end-expiratory pressure in patients with influenza-associated acute respiratory distress: a single-center prospective study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2013;75:83-7. doi: 10.1016/j.curtheres.2013.10.001
7. Kao KC, Chang KW, Chan MC, Liang SJ, Chien YC, Hu HC, et al. Predictors of survival in patients with influenza pneumonia-related severe acute respiratory distress syndrome treated with prone positioning. *Ann Intensive Care* 2018;8:94. doi: 10.1186/s13613-018-0440-4
8. Toufen C Jr, Costa ELV, Hirota AS, Li HY, Amato MBP, Carvalho CRR. Follow-up after severe pandemic influenza A. *Clinics* 2011;66(6):933-7. doi: 10.1590/S1807-59322011000600002
9. Biatto JFP, Costa ELV, Pastore L, Kalla's EG, Deheinzelin D, Schettino G. Prone position ventilation, recruitment maneuver and intravenous zanamivir in severe refractory hypoxemia caused by influenza A (H1N1). *Clinics* 2010;65(11):1211-13. doi: 10.1590/S1807-59322010001100026
10. Rolf D, Hubmayr RD, Christopher Farmer, J. Should we "rescue" patients with 2009 Influenza A (H1N1) and lung injury from conventional mechanical ventilation? *CHEST* 2010; 137 (4):745-47. doi: 10.1378/chest.09-2915
11. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza a (h1n1) virus and bacterial co-infection in the United States. *Crit Care Med* 2012;40(5):1487-98. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182416f23
12. Riscili BP, Anderson TB, Prescott HC, Exline MC, Sopirala MM, Phillips GS, et al. An assessment of H1N1 influenza-associated acute respiratory distress syndrome severity

- after adjustment for treatment characteristics. *PLoS One* 2011;6(3):e18166. doi: 10.1371/journal.pone.0018166
13. Töpfer L, Menk M, Weber-Carstens S, Spies C, Wernecke KD, Uhrig A, et al. Influenza A (H1N1) vs non-H1N1 ARDS: Analysis of clinical course. *J Crit Care* 2014;29:340-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.12.013
 14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
 15. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Definition Task Force ARDS, acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669
 16. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;(19). doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490
 17. Oh DK, Lee MG, Choi EY, Lim J, Lee HK, Kim SC, et al. Low-tidal volume mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome caused by pandemic influenza A/H1N1 infection. *J Crit Care* 2013;28(4):358-64. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.03.001
 18. Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, Guerrero JE, Torres A, Rodríguez A, et al. Extracorporeal lung support in patients with severe respiratory failure secondary to the 2010-2011 winter seasonal outbreak of influenza A (H1N1) in Spain. *Med Intensiva* 2012;36(3):193-9. doi: 10.1016/j.medin.2011.12.004
 19. Chan KKC, Lee KL, Lam PKN, Law KI, Joynt GM, Yan WW, et al. Hong Kong's experience on the use of extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of influenza A (H1N1). *Hong Kong Med J [Internet]*. 2010 [cited 2022 Apr 22];16(6):447-54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135421>
 20. Chan MC, Chao WC, Liang SJ, Tseng CH, Wang HC, Chien YC, et al. First tidal volume greater than 8 mL/kg is associated with increased mortality in complicated influenza infection with acute respiratory distress syndrome. *J Formos Med Assoc* 2018;118(1):378-85. doi: 10.1016/j.jfma.2018.06.010
 21. Cianchi G, Bonizzoli M, Pasquini A, Bonacchi M, Zagli G, Ciapetti M, et al. Ventilatory and ECMO treatment of H1N1-induced severe respiratory failure: results of an Italian referral ECMO center. *BMC Pulm Med* 2011;11:2. doi: 10.1186/1471-2466-11-2
 22. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009;302(17):1888-95. doi: 10.1001/jama.2009.1535
 23. Funk DJ, Kumar A. Inhaled nitric oxide in patients with the acute respiratory distress syndrome secondary to the 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *Can J Anaesth* 2013;60(2):212-3. doi: 10.1007/s12630-012-9848-8

24. Hou X, Guo L, Zhan Q, Jia X, Mi Y, Li B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1)-related acute respiratory distress syndrome: preliminary experience from a single center. *Artif Organs* 2012;36(9):780-6. doi: 10.1111/j.1525-1594.2012.01468.x
25. Pham T, Combes A, Roze H, Chevret S, Mercat A, Antoine Roch A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1) -induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(3):276-85. doi: 10.1164/rccm.201205-0815OC
26. Jog S, Patel D, Dravid T, Rajhans P, Akole P, Pawaret B, et al. Early application of high frequency oscillatory ventilation in 'H1N1 influenza' related ARDS is associated with better outcome: a retrospective study. *Intensive Care Med* 2013;39(6):1146-7. doi: 10.1007/s00134-013-2878-z
27. Cornejo R, Tobar E, Diaz G, Romero C, Llanos O, Galvez LR, et al. Systematic approach for severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. *Minerva Anestesiol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 22];77(5):510-21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540806>
28. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1708-19. doi: 10.1056/NEJMx100025
29. van Riel D, den Bakker MA, Leijten LM, Chutinimitkul S, Munster VJ, Wit E et al. Seasonal and pandemic human influenza viruses attach better to human upper respiratory tract epithelium than avian influenza viruses. *Am J Pathol* 2010;176: 1614-18. doi: 10.2353/ajpath.2010.090949
30. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(6):347-54. doi: 10.1056/NEJM199802053380602
31. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801
32. Ramsey CD, Funk D, Miller RR, Kumar A. Ventilator management for hypoxemic respiratory failure attributable to H1N1 novel swine origin influenza virus. *Crit Care Med* 2010;38:e58-65. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181cde600
33. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880-7. doi: 10.1001/jama.2009.1536
34. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302(17):1872. doi: 10.1001/jama.2009.1496

35. Zampieri FG, Costa EL, Iwashyna TJ, Carvalho CRR, Damiani LP, Taniguchi LU, et al. Heterogeneous effects of alveolar recruitment in acute respiratory distress syndrome: a machine learning reanalysis of the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial. *Br J Anaesth* 2019;123(1):88-95. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.026
36. Rosa RG, Rutzen W, Madeira L, Ascoli AM, Neto FLD, Maccari JG, et al. Uso da tomografia por impedância elétrica torácica como ferramenta de auxílio às manobras de recrutamento alveolar. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015;27(4):406-11. doi: 10.5935/0103-507X.20150068
37. Silva MP, Caeiro D, Fernandes P, Guerreiro C, Vilela E, Ponte M, et al. Oxigenação por membrana extracorporeal na falência circulatória e respiratória – experiência de um centro. *Rev Port Cardiol* 2017;36(11):833-42. doi: 10.1016/j.repc.2017.01.003
38. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-68. doi: 10.1056/NEJMoa1214103
39. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:779. doi: 10.1136/bmj.39139.716794.55
40. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Data base of Systematic Reviews* 2016;6:CD002787. doi: 10.1002/14651858.CD002787.pub3
41. Barbas CS, Ísola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I. *J Bras Pneumol* 40(4). doi: 10.1590/S1806-37132014000400002



Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.