



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM MEDICINA
TROPICAL E INFECTOLOGIA

LETÍCIA BRITO MENDES PIMENTA

VENTILAÇÃO MECÂNICA PROTETORA NOS PACIENTES COM SUSPEITA
DE INFECÇÃO PELO VÍRUS INFLUENZA

UBERABA/MG

2020

LETÍCIA BRITO MENDES PIMENTA

**VENTILAÇÃO MECÂNICA PROTETORA NOS PACIENTES COM SUSPEITA DE
INFECÇÃO PELO VÍRUS INFLUENZA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Medicina Tropical e Infectologia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, para a obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana de Almeida Silva Teixeira.

Coorientadora: Prof^ª Dr^ª Márcia Souza Volpe.

Linha de Pesquisa: Atenção à saúde das populações.

Eixo Temático: Saúde do adulto e do idoso.

UBERABA/MG

2020

**VENTILAÇÃO MECÂNICA PROTETORA NOS PACIENTES COM SUSPEITA DE
INFECÇÃO PELO VÍRUS INFLUENZA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Medicina Tropical e Infectologia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, para a obtenção do título de Doutor

Defesa em _____ de _____ de _____

Banca examinadora:

Prof. Dr. Valdes Roberto Bollela (FMRP-USP)

Prof^a. Dra. Fernanda Regina de Moraes (UNIUBE)

Prof^a. Dra. Cristina da Cunha Hueb Barata de Oliveira (UFTM)

Prof^a Dra Marilita Falangola Accioly (UFTM)

Prof^a Dr^a Luciana de Almeida Silva Teixeira (UFTM/Orientadora)

Prof^a Dr^a Márcia Souza Volpe (UNIFESP/Coorientadora)

Ao meu esposo, Guilherme, companheiro sempre fiel, alicerce seguro e incondicional, obrigada pela compreensão e paciência nos vários momentos de ausência na busca deste sonho.

À minha princesa Isabela e meu bebê Arthur (ansiosa pela sua chegada), razão da minha vida, meus melhores e maiores presentes.

Amo vocês incondicionalmente.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, por abençoar e iluminar meu caminho e por permitir a realização deste sonho.

Ao meu esposo Guilherme, pelo companheirismo, incentivo, auxílio, compreensão e amor constantes!

À minha família, meus pais Moacir e Deuzanete e meu irmão Júnior, pelo incentivo, apoio e amor incondicionais. Vocês são a razão da minha vida, meu porto seguro!

À minha filha Isabela, que com seu sorriso transforma meus momentos de angústia em alegria! Seu sorriso e seu carinho são o melhor remédio filha!!! Você faz transbordar o amor e a alegria em nossa família!

Ao meu pequeno Arthur, ainda em meu ventre, que me motiva todos os dias a dar o melhor de mim! Esse sonho também é por você, filho!

À professora Dra. Luciana Almeida Silva Teixeira, pela orientação muito além do doutorado, mas por toda a vida! Obrigada pelos ensinamentos, confiança, amizade e pelo privilégio de poder contar com sua presença ao longo desta jornada. Difícil encontrar palavras que expressem meu sincero agradecimento! Muito, muito obrigada!

À professora Dra. Márcia Souza Volpe, coorientadora, exemplo de amor e dedicação, obrigada por todos os seus ensinamentos e contribuições para que esse sonho se tornasse realidade! Desde o início do projeto sua ajuda foi fundamental! Obrigada de coração por toda dedicação!

Ao Dr. Marcelo Amato, por compartilhar seus conhecimentos e contribuir valiosamente com este estudo. Serei eternamente grata!

À professora Dra. Adilha Misson Micheletti, por colaborar com nosso estudo e ser sempre solícita! Obrigada pelas contribuições!

À professora Dra. Raquel Annoni, pelo companheirismo nesta caminhada, pela ajuda e incentivo constantes. Obrigada por sua amizade e todos os seus ensinamentos!

À Nicole Zanzarini Sanson, que tanto se dedicou durante sua iniciação científica para colaborar com nosso estudo. Muito obrigada!

Aos integrantes da banca examinadora, obrigada por aceitarem o convite e pelas importantes contribuições para o aperfeiçoamento deste estudo.

Aos médicos e fisioterapeutas da unidade de terapia intensiva e pronto socorro do Hospital de Clínicas da UFTM, pela presteza e colaboração com este estudo e pelo auxílio durante a coleta de dados.

Às amigas Taciane Santana, Juliana Salge, Priscila Elias e Anne Koenig, pelo companheirismo nesta caminhada acadêmica, pela ajuda e incentivo constantes.

A todos meus colegas e docentes do Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Infectologia (PPGMTI) da UFTM, pelos momentos de estudo, experiências e conhecimentos compartilhados.

Aos secretários do PPGMTI, Clever Sousa e Marcelo Rossati, pelo acolhimento, momentos de descontração e apoio sempre!

À equipe da escola Queens, especialmente Solange e Camila, pelo apoio e carinho nos meus estudos! Vocês são uns amores!

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a concretização deste sonho, minha sincera gratidão.

DEPOIS DE TUDO

De tudo ficaram três coisas:

A certeza de que estamos sempre a começar...

A certeza de que é preciso continuar...

A certeza de que podemos ser interrompidos antes de terminar.

Por isso devemos:

Fazer da interrupção um caminho novo...

Da queda um passo de dança...

Do medo uma escada... Do sonho, uma ponte...

Da procura, um encontro.

Fernando Pessoa

RESUMO

Muitos pacientes com insuficiência respiratória aguda devido à influenza necessitam de suporte ventilatório. No entanto, a própria ventilação mecânica pode exacerbar o dano pulmonar e aumentar a mortalidade. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da estratégia de ventilação mecânica protetora nos pacientes com suspeita de infecção respiratória por influenza. Trata-se de um estudo com abordagem retrospectiva e prospectiva realizado na unidade de terapia intensiva e na unidade de pronto socorro do HC/UFTM filial EBSErh, em Uberaba - MG. Retrospectivamente, identificamos as estratégias de ventilação mecânica usualmente adotadas em pacientes com suspeita de infecção respiratória por influenza durante os primeiros sete dias de intubação orotraqueal, nos anos de 2015, 2016 e 2017 no HC/UFTM filial EBSErh e avaliamos os dados das necropsias dos pulmões dos pacientes que foram a óbito nos prontuários analisados. Prospectivamente, implementamos um protocolo de ventilação mecânica protetora independente de equipamentos sofisticados, baseado na minimização do colapso e hiperdistensão alveolar. Buscando esclarecer quais estratégias de ventilação mecânica seriam adequadas para os casos suspeitos de influenza, realizou-se uma revisão sistemática de literatura buscando responder à pergunta: a estratégia protetora de ventilação mecânica com limitação do volume corrente e a manobra de recrutamento alveolar na Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por Influenza seria capaz de reduzir o tempo de ventilação mecânica e aumentar a sobrevivência em 28 dias nesta população? Na fase retrospectiva, foram identificados 60 prontuários referentes aos pacientes com notificação de SRAG por suspeita de influenza nos anos de 2015, 2016 e 2017, porém, 40 foram excluídos. Dos 16 casos que evoluíram para o óbito, necropsias foram realizadas em oito indivíduos. Foi possível verificar que a estratégia de ventilação encontrada durante os primeiros 7 dias foi caracterizada pela utilização de altos volumes correntes e altos valores de fração inspirada de oxigênio. Ademais, nas avaliações das necropsias, observou-se infiltração neutrofílica em 37,5% dos casos, achado que pode ser resultado de hiperdistensão e colapso causados por grandes volumes e altas pressões inspiratórias ou também de infecção bacteriana superposta. Na fase prospectiva, quatro pacientes foram submetidos ao protocolo. Observou-se melhora inicial da oxigenação e mecânica respiratória em todos os casos. Entretanto, nossos resultados indicam que a estratégia de ventilação mecânica aplicada pode ser otimizada. Na revisão sistemática, a população estudada foi de indivíduos adultos com diagnóstico de SRAG por Influenza, que receberam estratégia protetora de ventilação mecânica com baixos volumes correntes e/ou manobra de recrutamento alveolar comparada com qualquer outra estratégia. As buscas nas bases de dados

resultaram em um encontro do total de 408 referências, porém, apenas 1 artigo preencheu os critérios de elegibilidade. Na literatura, a escassez de artigos sobre a estratégia de ventilação protetora em Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) secundário à infecção por influenza não permite concluir se essa estratégia é capaz de reduzir o tempo de ventilação mecânica e/ou melhorar a sobrevida nessa população. A literatura carece de mais estudos que permitam conclusões robustas.

Palavras-chave: Síndrome Respiratória Aguda Grave; Influenza vírus; Ventilação mecânica.

ABSTRACT

Most patients with acute respiratory failure due to influenza require ventilatory support. However, mechanical ventilation itself can exacerbate lung damage and increase mortality. The aim of this study was to evaluate the effects of the protective mechanical ventilation strategy in patients with suspected influenza respiratory infection. This is a study with a retrospective and prospective approach carried out in the intensive care unit and in the emergency room of the HC/UFTM branch EBSErh, in Uberaba - MG. Retrospectively, we identified the mechanical ventilation strategies usually adopted in patients with suspected respiratory infection by influenza during the first seven days of orotracheal intubation, in the years 2015, 2016 and 2017 at HC / UFTM branch EBSErh and evaluated the data of lung necropsies of the patients who died in the medical records analyzed. Prospectively implemented a protective mechanical ventilation protocol independent of sophisticated equipment, based on minimizing collapse and alveolar hyperdistension. Seeking to clarify which mechanical ventilation strategies would be appropriate for suspected cases of influenza, a systematic literature review was carried out in order to answer the question: the protective strategy of mechanical ventilation with a tidal volume limitation and alveolar recruitment maneuver on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) for Influenza would be able to reduce the duration of mechanical ventilation and increase survival in 28 days in this population? In the retrospective phase, 60 medical records were identified for patients with notification of SARS due to suspected influenza in the years 2015, 2016 and 2017, however, 40 were excluded. Of the 16 cases that died, autopsies were performed on eight individuals. It was possible to verify that the ventilation strategy found during the first 7 days was characterized using high tidal volumes and high values of inspired oxygen fraction. Furthermore, in the autopsy assessments, neutrophilic infiltration was observed in 37.5% of the cases, a finding that may be the result of hyperdistension and collapse caused by large volumes and high inspiratory pressures or also from overlapping bacterial infection. In the prospective phase, four patients underwent the protocol. Initial improvement in oxygenation and respiratory mechanics was observed in all cases. However, our results indicate that the applied mechanical ventilation strategy can be optimized. In the systematic review, the study population consisted of adult individuals diagnosed with severe acute respiratory syndrome due to Influenza, who received a protective strategy for mechanical ventilation with low tidal volumes and / or alveolar recruitment maneuver compared to any other strategy. The searches in the databases resulted in a meeting of a total of 408 references,

however, only 1 article met the eligibility criteria. In the literature, the scarcity of articles on the protective ventilation strategy in ARDS secondary to influenza infection does not allow to conclude whether this strategy can reduce the time of mechanical ventilation and/or improving survival in this population. The literature needs more studies that allow robust conclusions.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome; Influenza virus; Mechanical ventilation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Vírus influenza A: RNA de cadeia negativa segmentada que codifica 11 proteínas.....	24
Tabela 2 - Comorbidades identificadas nos prontuários de 20 pacientes com SRAG por suspeita de Influenza e relação com o desfecho clínico.....	64
Tabela 3 - Tempo médio de ventilação mecânica, internação hospitalar e UTI em dias.....	65
Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes submetidos ao protocolo de VM protetora.....	68
Tabela 5 - Valores da relação PaO ₂ /FiO ₂ , PEEP e antes e após estratégia protetora de ventilação mecânica.....	70
Tabela 6 - Medidas de mecânica pulmonar dos pacientes que evoluíram à óbito.....	71
Tabela 7 - Avaliação da qualidade de evidência pelo sistema GRADE.....	76

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Replicação dos vírus influenza A no epitélio pulmonar.....	27
Figura 2 - Protocolo <i>VM protetora Influenza</i> : Parte 1.....	55
Figura 3 - Protocolo <i>VM protetora Influenza</i> : Parte 2.....	57
Figura 4 - Tecido pulmonar obtido por necropsia.....	66
Figura 5 - Imagens da paciente 2 que evoluiu à óbito após 17 dias de internação.....	69
Figura 6 : Imagens do paciente 4 que evoluiu à óbito após 5 dias de internação.....	69
Figura 7 : Valores de PaO ₂ /FiO ₂ e <i>driving pressure</i> da paciente 2 ao longo dos dez dias de acompanhamento.....	71
Figura 8 : Diagrama de fluxo de inclusão e exclusão dos artigos científicos.....	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Características estudo incluído na Revisão Sistemática.....	75
Quadro 2- Características dos estudos excluídos.....	79

LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida, do inglês
AVE	Acidente vascular encefálico
CD	Células dendríticas
CDC	Centro de Prevenção e Controle de Doenças
CFTR	rRegulador de condutância da transmembrana da fibrose cística
CPK	Creatinofosfoquinase
DAC	Doença arterial coronariana
DM 2	Diabetes Mellitus tipo 2
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea, do inglês
ECMO-VA	Oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial
ECMO-VV	Oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa
ENaC	Canais epiteliais de sódio
FiO2	Fração inspirada de oxigênio
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation</i>
HA	Hemaglutinina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HAT	Protease do tipo tripsina das vias aéreas humanas
HC-UFTM	Hospital de clínicas Unieversidade Federal do Triângulo Mineiro
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês.
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IDSA	Sociedade de Doenças Infecciosas da América
IFN	Interferon
IMC	Índice de massa corporal
IRC	Insuficiência renal crônica
JAK	Janus quinase
M2	Canal viral da proteína 2 da matriz seletiva de prótons
MAVS	Proteína de sinalização antiviral mitocondrial
MRA	Manobra de recrutamento alveolar
NA	Neuraminidase
NAIs	Inibidores da neuraminidase
NC	Não consta
NF	Fator pró-inflamatório de transcrição nuclear
NF-kB	Fator nuclear-kB
OMS	Organização Mundial de Saúde

PaO2	Pressão parcial de O2 dissolvida no sangue arterial.
PCR	Proteína -C reativa
PEEP	Pressão expiratória final positiva
RIG-1	Gene-1 indutível pelo ácido retinóico
RIG-1	Proteínas do gene 1 induzível pelo ácido retinóico
RNA	Ácido ribonucleico, do inglês
RNP	Ribonucleoproteína
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa
SAME	Serviço de Arquivamento Médico e Estatística
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SG	Síndrome Gripal
SG	Síndrome gripal
SpO2	Saturação periférica de oxigênio
SpO2	Saturação periférica de oxigênio
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
STAT	Transdutor de sinal e ativador de transcrição
TGO	Enzima transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TMPRSS2	Protease transmembrana, serina 2
UDI	Usuário de drogas ilícitas
UPS	Unidade de pronto socorro
UTI	Unidade de terapia intensiva
VC	Volumes correntes
VDAC	Canais de ânions dependentes da voltagem
VILI	<i>ventilador induced lung injury</i>
VM	Ventilação mecânica
VOAF	Ventilação oscilatória de alta frequência

LISTA DE ABREVIATURAS

ART	Artrite
CAR	Cardiopatía
CHR	Doença de Chron
CIR	Cirrose hepática
DCH	Doença de Chagas
DEP	Depressão
EPL	Epilepsia
ETL	Etilismo
LEC	Leucemia
LIN	Linfoma
OBS	Obesidade
RET	Retardo mental
RET	Retardo mental
TBG	Tabagismo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	20
1.2	FISIOPATOGENIA.....	23
1.3	FATORES DE RISCO.....	30
1.4	QUADRO CLÍNICO.....	33
1.5	DIAGNÓSTICO.....	35
1.6	TRATAMENTO.....	36
1.7	ESTRATÉGIA VENTILATÓRIA.....	38
2	JUSTIFICATIVA	46
3	OBJETIVO	49
3.1	OBJETIVO GERAL.....	50
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
4	MÉTODO	51
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	52
4.2	FASE RETROSPECTIVA.....	52
4.3	FASE PROSPECTIVA.....	53
4.3.1	Protocolo <i>Vm protetora Influenza</i>	54
4.3.2	População elegível para o protocolo <i>Vm protetora Influenza</i>	57
4.4	REVISÃO SISTEMÁTICA.....	58
5	RESULTADOS	61
5.1	FASE RETROSPECTIVA.....	62
5.1.1	Análise dos dados coletados nos prontuários: características clínicas e evolutivas	62
5.1.2	Análise das necropsias	64
5.2	FASE PROSPECTIVA.....	65
5.2.1	População elegível para o protocolo <i>Vm protetora Influenza</i>	66
5.2.2	Características clínicas, radiológicas e evolutivas dos pacientes submetidos ao protocolo <i>VM protetora Influenza</i>	66
5.2.3	Avaliação da resposta ventilatória dos pacientes submetidos ao protocolo <i>Vm protetora Influenza</i>	69
5.2.4	Limitações para a aplicação do protocolo e para a coleta de dados	72
5.3	REVISÃO SISTEMÁTICA.....	72
5.3.1	Seleção dos estudos	72
5.3.2	Características do estudo incluído	74
5.3.3	Avaliação da qualidade das evidências	75
5.3.4	Características dos onze estudos excluídos	76

5.4	ARTIGOS	84
6	DISCUSSÃO	85
7	CONCLUSÃO	94
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	96
9	REFERÊNCIAS	98
10	ANEXOS	108
	ANEXO 1: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	109
	ANEXO 2: FICHA DE COLETA DE DADOS PRONTUÁRIOS	112
	ANEXO 3: FICHA DE COLETAS DE DADOS <i>VM protetora Influenza</i>	114
	ANEXO 4: PROTOCOLO PRISMA-P 2015- CHECK LIST	119
	ANEXO 5: ARTIGO - Protective mechanical ventilation in suspected influenza infection	121
	ANEXO 6: ARTIGO - Estratégia protetora de ventilação mecânica na síndrome respiratória aguda grave por Influenza: revisão sistemática	136

INTRODUÇÃO

1.INTRODUÇÃO

1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

O vírus influenza causa anualmente recorrentes doenças respiratórias em humanos, o que resulta em impacto substancial na saúde das populações assim como na economia, permanecendo uma importante ameaça à saúde global. Há 3 tipos de vírus influenza detectados em humanos, denominados de influenza A, influenza B e influenza C, pertencentes à família *Orthomyxoviridae*. Tais vírus causam epidemias anuais de gravidade variável, incluindo sintomas comuns de resfriado ou grave lesão pulmonar com risco de evolução para o óbito. Os vírus influenza A e B estão associados com a influenza sazonal e com muitos surtos e epidemias. Porém, o influenza C é relativamente raro e usualmente não causa surtos ou epidemias (PETERANDERL; HEROLD; SCHMOLDT, 2016; GENTILE; PAGET; BELLEI et al., 2019).

A classificação em subtipos da influenza tipo A é baseada nas características de duas glicoproteínas da cápsula viral, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA). Atualmente, são conhecidos 18 subtipos de HA e 11 subtipos de NA. Historicamente, os vírus contendo três subtipos de HA (H1, H2 e H3) adquiriram a habilidade de serem transmitidas eficientemente entre humanos. Entretanto, vírus com outros subtipos, como H5, H6, H7 e H9, ocasionalmente, acometem humanos e são considerados possíveis ameaças para uma futura pandemia (GENTILE; PAGET; BELLEI et al., 2019).

As aves aquáticas selvagens são reservatórios naturais do vírus influenza A, sendo ocasionalmente transmitidos à outras aves, causando várias doenças. Apesar destes vírus aviários raramente serem transmitidos aos mamíferos, alguns subtipos se tornaram endêmicos para humanos e outros mamíferos, incluindo porcos e cavalos. Acreditava-se que cães e gatos não seriam infectados, porém, recentemente surgiram dois subtipos do vírus da gripe canina, H3N8 e H3N2, sendo endêmicos em cães (KAMIKI H; MATSUGO, ISHIDA H et al., 2019). Nos gatos, estudos comprovaram sua susceptibilidade a outros vírus influenza, como o vírus H3N2, H1N1 e o vírus influenza aviária H5N1, altamente pandêmico. Os porcos também são susceptíveis à infecção pelo vírus influenza aviário e humano e podem se tornar “fonte” para o surgimento de novos vírus com potencial pandêmico (KAMIKI; MATSUGO; ISHIDA H et al., 2019; BRAVO-VASQUEZ; BAUMBERGER; JIMENEZ-BLUHM et al., 2020).

Os vírus zoonóticos que circulam nas aves e nos rebanhos suínos apresentam altas taxas de mortalidade quando introduzidas no hospedeiro humano, sendo motivo de alerta

e preocupação. Até o momento, os vírus H7N9 e H5N1 são monitorados de perto, pois apesar do baixo potencial replicativo e raramente transmitirem entre seres humanos, existe insegurança sobre a possibilidade desta adaptação. Embora o vírus influenza cause geralmente doenças respiratórias moderadas, pode ocorrer a infecção do trato respiratório inferior e resultar em pneumonia com progressão para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e morte por insuficiência respiratória (PETERANDERL; HEROLD; SCHMOLDT, 2016).

As cepas pandêmicas são introduzidas em uma população humana imunologicamente despreparada e geralmente advém de reservatórios aviários, onde foram reagrupadas em um hospedeiro intermediário, como o suíno, adquirindo mutações adaptativas adicionais, que o permitem infectar o trato respiratório humano e transmitir efetivamente de humano para humano, causando uma doença. Devido a esta capacidade de mutação, os vírus influenza representam uma ameaça substancial à saúde humana global. Portanto, são monitorados por diversos países com programas de vigilância epidemiológica que registram a atividade local do vírus, possibilitando o desenvolvimento de vacinas para combater surtos de novas cepas que adquiriram capacidade de ultrapassar barreiras entre espécies e infectar seres humanos (GENTILE; PAGET; BELLEI et al., 2019).

As características da doença são dependentes do tamanho do inóculo do vírus, do local da infecção, da virulência associada à cepa e de fatores intrínsecos ao vírus (METTELMAN; THOMAS, 2020).

O vírus influenza apresenta altas taxas de mutação, o que resulta frequentemente na inserção de novas variantes virais na comunidade, para as quais a população ainda não apresenta imunidade e, portanto, podem aumentar a susceptibilidade humana. Em um tipo de mutação chamada “*antigenic drift*”, ocorrem mutações pontuais nas proteínas da cápsula viral HA e NA, alterando a paisagem da superfície dos vírus invasores, de modo que eles não são mais reconhecidos pela imunidade preexistente, permitindo ao vírus evitar gradualmente a resposta imune humana. Na mutação conhecida como “*antigenic shift*” ocorrem mudanças em larga escala nos pares de HA e NA. Esse arranjo especial de informações virogenéticas em múltiplos segmentos de RNA permite combinar informações genéticas de diferentes cepas do vírus, dando origem a novas cepas que periodicamente resultam no surgimento de um novo vírus com características amplamente alteradas. Esses novos vírus possuem maior patogenicidade durante surtos e

pandemias, sendo capazes de infectar seres humanos imunologicamente despreparados (PETERANDERL; HEROLD; SCHMOLDT, 2016; METTELMAN; THOMAS, 2020).

As epidemias do vírus influenza geralmente ocorrem durante a estação fria em regiões temperadas, quando as condições ambientais de baixa umidade e temperatura favorecem a transmissão do vírus. Nas regiões subtropicais e tropicais, onde as estações são menos definidas, podem ocorrer infecções durante todo o ano. Comparadas com a gripe sazonal, as pandemias ocorrem a cada 20 a 30 anos e podem estar associadas a sintomas de maior gravidade inclusive em populações de jovens adultos sem comorbidades, podendo levar a um aumento das taxas de mortalidade (GENTILE; PAGET; BELLEI et al., 2019).

A primeira pandemia de gripe ocorreu há mais de 100 anos, em 1918. O número de óbitos excedeu ao da segunda guerra mundial, causando impacto substancial da expectativa de vida em diversos países na época da pandemia. Os sistemas de saúde pública, a partir de então, adotaram diversas medidas nos cuidados de saúde, incluindo melhor diagnóstico, desenvolvimento dos medicamentos antivirais e vacinas contra influenza (SPREEUWENBERG; KRONEMAN; PAGET, J, 2018; GLOBAL INFLUENZA STRATEGY, 2019-2030).

A despeito das estratégias de prevenção adotadas, pandemias subsequentes ocorreram, sendo a mais recente em 2009 iniciada na América do Norte, com rápida disseminação em todos os países resultando em 100.000 a 400.000 mortes, inclusive em jovens adultos sem comorbidades (CHAN; CHAO; LIANG et al., 2018). Embora seja impossível prever quando a próxima pandemia pode ocorrer, sua ocorrência é considerada inevitável (WHO,2019). Com base na crescente globalização econômica, urbanização e mobilidade, a próxima pandemia poderá se espalhar mais rapidamente e, apesar dos avanços nos cuidados de saúde, ainda assim teremos populações que não tem acesso a estas políticas, podendo ainda ocorrer um grande número de óbitos (GENEVA, GLOBAL INFLUENZA STRATEGY 2019-2030). Dados recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam cerca de um bilhão de casos de infecção pelo vírus influenza A anualmente no mundo, dos quais 3 a 5 milhões são casos graves, resultando em 290.000 a 650.000 mortes (WHO INFLUENZA (SEASONAL) NEWS RELEASE, 2019; IULIANO; ROGUSKI, ; CHAN; CHAO; LIANG et al., 2018)

1.2 FISIOPATOGENIA

O vírus influenza A é um vírus envelopado que contém um genoma de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia negativa segmentada, onde o sucesso da replicação depende da criação de RNA mensageiro sensorial a partir do genoma do vírus pela RNA polimerase viral. O genoma viral possui oito segmentos de RNA que codificam um total de 11 proteínas (HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015; ROSSMAN; LAMB, 2011). Um *virion* maduro contém oito dessas proteínas envolvidas por um envelope proteico que inclui os dois determinantes antigênicos virais, HA e NA, os quais como mencionado previamente, são utilizados como referência para classificação dos subtipos virais (Tabela 1). A proteína HA se liga a resíduos de ácido siálico expressos nas vias aéreas ou no epitélio alveolar, desencadeando endocitose do *virion* (RUST; LAKADAMYALI; ZHANG et al., 2004).

Tabela 1: Vírus influenza A: RNA de cadeia negativa segmentada que codifica 11 proteínas.

Viral proteins	Location	Function	Comments	Novel antiviral therapies tested in clinical studies
Hemagglutinin	Viral envelope	Attachment to sialic acid residues on airway and alveolar epithelium, membrane fusion and viral entry	Alternate binding to α -2,3 or -2,6 linked sialic acid contributes to pathogenicity In the human airway, proteolytic cleavage and disease severity is connected to host proteases TMPRSS2 and HAT [25–27] The addition of N-linked glycosylations mask haemagglutinin as an antigenic epitope [28–31] but trigger recognition by C-type lectins [32–34]	DAS181 (cleavage of sialic acids), flufirivide (peptide inhibitor binding to haemagglutinin)
Neuraminidase	Viral envelope	Enzymatic cleavage of terminal sialic acid residues from newly formed virions and release of progeny	After haemagglutinin, neuraminidase is the major antigenic epitope Currently approved therapies for IAV infection (oseltamivir, zanamivir, laninamivir and peramivir) target neuraminidase	
Matrix protein-2	Viral envelope	Proton selective ion channel required for viral entry, assembly and budding	Matrix protein-2 has been suggested to promote apoptosis by inhibition of autophagy [35] and induces degradation of ENaC and CFTR [36, 37] and, therefore, impacts alveolar fluid clearance	AVI-7100 (interference with M segment gene expression)
Matrix protein-1	Viral matrix	Structural links between the membrane and ribonucleoprotein core		
Polymerase proteins: PB1, PB2 and PA	Ribonucleoprotein core	RNA polymerase complex proteins	The polymerase subunits have been connected to viral pathogenicity and interact with >300 cellular proteins [38] Mutations can alter replication efficiency; e.g. a single amino acid substitution [E627K] induces higher pathogenicity in the 1918, 1957 and 1968 pandemic IAV strains [39, 40] and is found in circulating H5N1 and H7N9 variants	Favipiravir (nucleoside inhibitor targeting PB1)
Nucleocapsid protein	Ribonucleoprotein core	Packaging of the viral genome		
Nonstructural protein-1	Expressed during replication, not part of the mature virion	Immune evasion	Critical for viral evasion of the host immune response It binds a complex of viral RNA, RIG-1 and TRIM25 to inhibit downstream antiviral signalling [41, 42] It also induces the downregulation of the IFN- α receptor [43] and upregulates inhibitors of JAK/STAT signalling [SOCS1 and SOCS3] [43, 44] During infection, non-structural protein-1 also blocks pro-apoptotic signalling by protein kinase R [45, 46] and prevents the activation of NF- κ B [47]	
Nonstructural protein-2	Expressed during replication, not part of the mature virion	Export of viral ribonucleoproteins from the nucleus during viral replication		
PB1-F2^B	Expressed during replication	Induction of host cell apoptosis	PB1-F2 increases mitochondrial membrane permeability through interactions with mitochondrial membrane proteins ANT3 and VDAC, to enhance BAK/BAX-mediated cytochrome C release [48–50]	

O *virion* maduro compreende oito proteínas estruturais; as outras três são expressos durante a replicação viral. A hemaglutinina e a neuraminidase, necessárias para a ligação e liberação do vírus, respectivamente, estão presentes no envelope viral. Juntas, a hemaglutinina e a neuraminidase determinam as propriedades antigênicas do vírus e são usadas para definir diferentes cepas virais, a exemplo a cepa H1N1 responsável pela pandemia de 2009 e a cepa H7N9 responsável por um recente surto de influenza aviária na Ásia. Algumas das proteínas virais representam supostamente novos alvos para terapia antiviral. TMPRSS2: protease transmembrana, serina 2; HAT: protease do tipo tripsina das vias aéreas humanas;

ENaC: canais epiteliais de sódio; CFTR: regulador de condutância da transmembrana da fibrose cística; RIG-1: gene-1 indutível pelo ácido retinóico; IFN: interferon; JAK: janus quinase; STAT: transdutor de sinal e ativador de transcrição; NF-kB: fator nuclear-kB; VDAC: canais de ânions dependentes da voltagem. #: não expresso por todos os vírus.

Fonte: HEROLD S, BECKER C, RIDGE KM, BUDINGER GRS. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. **Eur Respir J.**, v. 45, p.1463-1478, 2015. DOI: 10.1183/09031936.00186214.

A lesão das vias aéreas, epitélio e endotélio alveolar mediada 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 à resposta imune inata robusta do hospedeiro, 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 (HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015; THOMAS; MANI; PHILIP et al., 2017).

O curso da infecção acontece mediante três principais eventos que estão correlacionados entre si. Em um primeiro momento ocorre a infecção viral das vias aéreas e epitélio alveolar, seguido por replicação nessas células, que pode ser atenuada ou até mesmo impedir uma maior gravidade da infecção se houverem estratégias para impedir a entrada ou replicação viral. O segundo evento é relacionado à resposta imune inata, seguido pela resposta imune adaptativa ao vírus, que é importante para a depuração viral, mas também pode induzir danos significativos ao epitélio alveolar e endotélio. O terceiro é o desenvolvimento de imunidade a longo prazo à cepa viral infectante, acompanhada pela resolução de infiltrados e regeneração do tecido pulmonar danificado, durante o qual há um aumento da suscetibilidade à infecção bacteriana secundária. Esses eventos podem resultar em distúrbios nas trocas gasosas em decorrência dos danos epiteliais e exsudação de líquidos e proteínas nas vias aéreas e no espaço alveolar (HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015). Em torno de 26-38% dos pacientes ocorre dano alveolar difuso complicado por pneumonia bacteriana, mais comumente com *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (BAUTISTA; CHOTPITAYASUNONDH; GAO, et al., 2010; VAN; DEN; LEIJTEN et al, 2010). Clinicamente, pode-se desenvolver um quadro de SDRA podendo levar à morte por insuficiência respiratória (LAI; KEET; YONG et al., 2010; RISCILI; ANDERSON; PRESCOTT et al., 2011; HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015).

O vírus influenza A tem como alvo principal as células epiteliais das vias aéreas e alveolares, através da ligação da HA a ácidos siálico ligados a um resíduo de galactose (Gal) por ligação α - 2,3 ou α - 2,6 (TAUBENBERGER; KASH, 2010). Cepas sazonais e pandêmicas mostram especificidade para ácidos siálicos ligados a α - 2,6 que são expressos nas vias aéreas superiores, como na traqueia humana, enquanto os vírus aviários se ligam preferencialmente aos ácidos siálicos ligados a α - 2,3 que são expressos

em algumas células do trato respiratório inferior, incluindo o pulmão. Essa especificidade do ácido siálico pode estar relacionada ao fato de alguns vírus serem mais letais que outros (HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015)

A acidificação do endossoma culmina na fusão do HA viral com a membrana endossômica e na ativação do canal de íon M2, que permite a entrada dos prótons no núcleo viral para dissociar o complexo da ribonucleoproteína, que é então importado para o núcleo onde ocorre a replicação viral. A montagem, brotamento e cisão do vírus são coordenadas em balsas lipídicas na membrana plasmática celular. Após a cisão, a HA no *virion* recém-formado é ligada aos receptores de ácido siálico na superfície celular. Esses elos são clivados por NA, liberando a progênie viral, que infecta outras células ou é liberada do indivíduo por meio de secreções de gotículas respiratórias em aerossol (ROSSMAN; LAMB, 2011) (Figura 1).

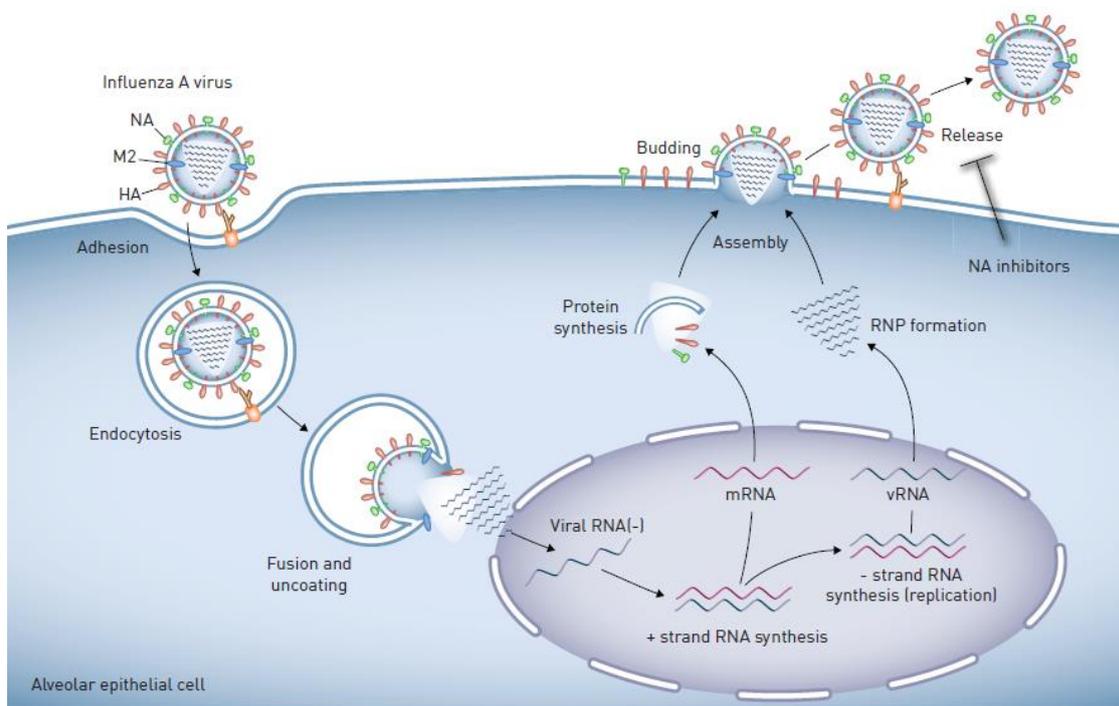


Figura1: Replicação dos vírus influenza A no epitélio pulmonar. A ligação da hemaglutinina (HA), expressa na superfície do *virion* da gripe, com resíduos de ácido siálico ligados aos glicanos da superfície celular induz a ligação e fusão do *virion* com a membrana plasmática da célula alvo. A HA em vírus humanos interage com resíduos de ácido siálico ligados a glicanos de superfície através de uma ligação α -2,6, encontrada no epitélio das vias aéreas superiores e inferiores e em células alveolares do tipo II. Em contraste, a HA nos vírus aviários interage com resíduos de ácido siálico em uma ligação α -2,3. O vírus entra na célula por endocitose ou micropinocitose e é trafegado para o lisossomo, onde a acidificação ativa o canal viral da proteína 2 da matriz seletiva de prótons (M2), induzindo a fusão da membrana e a dissociação do núcleo da ribonucleoproteína viral (RNP), que é então transportada para o núcleo onde ocorre a replicação do RNA viral. Os núcleos de RNP da progênie viral são gerados no citosol e, com as proteínas da superfície viral, HA e NA e outras proteínas virais, concentram-se dentro e perto de balsas lipídicas na membrana plasmática. A brotação dessas regiões da membrana plasmática forma uma progênie viral completa, que é ligada à membrana plasmática por interações HA / ácido siálico. A clivagem dos

resíduos de ácido siálico pela neuraminidase libera a progênie viral e, portanto, fica livre para infectar outras células, o que pode ser prevenido pelos inibidores de NA. Uma célula epitelial alveolar é mostrada como exemplo, mas o ciclo de vida é semelhante no epitélio das vias aéreas.

Fonte: ROSSMAN JS, LAMB RA. Influenza virus assembly and budding. *Virology*, v. 411, p. 229–236, 2011.

A presença de RNA viral no citosol ativa três principais vias imunológicas intracelulares que iniciam a resposta imune inata ao vírus mediada por: proteínas do gene 1 induzível pelo ácido retinóico (RIG-1), receptores do tipo Toll (TLRs; principalmente TLR3 e TLR7) e inflamassoma. A ligação do RNA viral aos domínios da helicase no RIG-1 desencadeia sua interação com a proteína de sinalização antiviral mitocondrial (MAVS), que induz a geração de interferons do tipo I e III (IFN- α / β e - λ) e ativa o fator pró-inflamatório de transcrição nuclear (NF) - κ B. Ademais, o RNA viral atua via MAVS no epitélio e via receptor-3 de proteína do tipo oligomerização de ligação a nucleotídeos nas células mielóides para ativar o inflamassoma, levando à liberação de IL-1 β e IL-18 (HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015)

As células dendríticas (CD) são fundamentais na resposta imune inata à infecção por influenza no tecido pulmonar. Diferentes subconjuntos de CD residem no pulmão e nas vias aéreas e respondem à infecção. O subconjunto de CD CD103 + (complexo principal de histocompatibilidade classe IIIi CD11chi CD103+) desempenha um papel particularmente importante. Nos linfonodos, as CD CD103+ servem como potentes células apresentadoras de antígenos para a ativação de células *naive* T CD8+ e CD4+ e para a apresentação de antígenos virais a células T raras de memória específica de vírus, necessárias para imunidade adaptativa (HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015)

Após as células epiteliais infectadas, os macrófagos alveolares residentes nos tecidos são os primeiros a responder a infecção pulmonar. Eles podem promover a depuração viral através da fagocitose de partículas virais opsonizadas ou células apoptóticas infectadas e liberam uma infinidade de citocinas inflamatórias e quimiocinas para iniciar e conduzir a resposta imune. A liberação de citocinas pró-inflamatórias induz o recrutamento de precursores monocíticos em circulação no pulmão e sua diferenciação em macrófagos alveolares derivados de monócitos e CD. Os macrófagos alveolares derivados de monócitos diferem dos macrófagos alveolares residentes no tecido, pois os primeiros liberam níveis mais altos de citocinas pró-inflamatórias que promovem lesão alveolar relacionada ao vírus. Estratégias que impeçam o recrutamento desses macrófagos

para o pulmão podem reduzir a gravidade da infecção pelo vírus e, portanto, pode ser uma opção terapêutica (HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015).

Os IFNs atuam por meio de receptores amplamente expressos nas células mieloides e epiteliais no pulmão infectado para aumentar a transcrição e liberação de centenas de genes regulados por IFN, enquanto a ativação do inflamassoma e NF- κ B induz a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Em conjunto, essas respostas promovem a depuração viral, no entanto, também podem contribuir para lesão tecidual. Nas formas graves da infecção pelo vírus influenza A, uma resposta exuberante das quimiocinas inflamatórias estão descritas (HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015; THOMAS; MANI; PHILIP et al., 2017). Por fim acredita-se que uma "tempestade de citocinas" induzida pelo vírus influenza esteja envolvida na patogênese de formas graves da infecção, onde a sobrecarga viral leva a respostas imunes inatas alteradas (MAUAD; HAJJAR; CALLEGARI, et al., 2009; THOMAS; MANI; PHILIP et al., 2017).

A expansão de células T CD8⁺ e CD4⁺ naïve + e as células de memória T específica para vírus é a chave para a resposta imune adaptativa à infecção por influenza. As células T CD8⁺ específicas do antígeno induzem a lise das células infectadas e pode trabalhar com macrófagos alveolares derivados de monócitos para induzir a morte celular por via apoptótica extrínseca liberando TNF- α ou TRAIL. Essa ativação da via apoptótica induz necrose das vias aéreas e epitélio alveolar, características bem descritas da SDRA induzida por influenza (HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015).

Diante desses eventos, a infecção viral por influenza A resulta em grandes áreas de membranas basais desnudadas nas vias aéreas superiores e inferiores, perda da microarquitetura pulmonar e formação de micro e macroatelectasias. Sendo assim, é necessária uma resposta robusta de regeneração para restaurar as trocas gasosas e proteger da infecção bacteriana secundária. Recentemente, vários estudos destacaram a importância das células linfóides inatas na manutenção e regeneração das superfícies mucosas. Estas células secretam IL-22, uma citocina protetora de tecidos que induz a expressão de genes importantes para a regeneração pulmonar após a infecção por influenza. Além disso, a IL-22 estimula as células epiteliais pulmonares a aumentar genes antibacterianos, como a lipocalina 2, que pode ser importante para proteção contra pneumonia bacteriana secundária (IVANOV, S; RENNESON, J; FONTAINE, J et al., 2013).

Após a infecção, os mecanismos pelos quais as vias aéreas extensamente danificadas e o epitélio alveolar são reparados ainda não são completamente

compreendidos. A substituição de áreas danificadas ou desnudadas do epitélio é realizada pela proliferação de uma ou mais células progenitoras das vias aéreas e alveolares; células parcialmente diferenciadas nas vias aéreas ou espaço epitelial capazes de auto-renovação e diferenciação em resposta a estímulos ambientais fornecidas pelo mesênquima circundante (HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015).

1.3 FATORES DE RISCO

Devido à alta mortalidade ainda observada na infecção pelo vírus influenza, o reconhecimento dos pacientes com maior risco de um desfecho desfavorável é fundamental. Contribuirá com a implantação de políticas que assegurem vacinação e tratamento adequado, evitando o aumento do risco de óbito. O cenário é bastante desafiador especialmente nos países de baixa renda, onde não há políticas públicas que assegurem a vacinação e não há programas de vigilância epidemiológica (COLEMAN; FADEL; FITZPATRICK et al., 2018). Esse fato se agrava e se torna um importante desafio para as autoridades de saúde mundiais devido à alta transmissibilidade do vírus e à capacidade de gerar grandes epidemias. Desta forma, o reconhecimento dos pacientes de maior risco é essencial para priorizar os recursos de prevenção e tratamento, bem como adaptar as recomendações da vacinação (COLEMAN; FADEL; FITZPATRICK et al., 2018).

Atualmente, o Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC) prioriza alguns grupos de alto risco para vacinação contra a influenza. Nestes grupos estão presentes indivíduos com idade superior a 65 anos, crianças menores de 5 anos, gestantes, pacientes com presença de comorbidades como asma, diabetes, doenças cardíacas, HIV/AIDS, pacientes com neoplasias que tenham status imunocomprometidos e também crianças com condições neurológicas (GROHSKOPF; ALYANAK ; BRODER et al., 2019). No Brasil, a vacinação é recomendada para indivíduos com 60 anos ou mais de idade, crianças na faixa etária de 6 meses a menores de 5 anos de idade (4 anos, 11 meses e 29 dias), gestantes, puérperas (até 45 dias após o parto), trabalhadores da saúde, povos indígenas, grupos portadores de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais, adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas, população privada de liberdade e funcionários do sistema prisional e

professores das escolas públicas e privadas (BRASIL, PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE INFLUENZA, 2017).

Idosos possuem risco aumentado de óbito durante as pandemias de influenza e, em contraste, crianças e jovens menores de 18 anos possuem risco significativamente menor de morte em comparação com os adultos não idosos durante as pandemias. O risco aumentado dos idosos ocorre devido à deterioração imune progressiva que ocorre durante o processo de envelhecimento, que resulta em maior susceptibilidade a infecções virais e bacterianas além de uma menor resposta à vacinação (COLEMAN; FADEL; FITZPATRICK et al., 2018; GROHSKOPF; ALYANAK ; BRODER et al., 2019).

Sobre a necessidade de internação hospitalar, adultos jovens possuem probabilidade menor de serem internados quando comparados aos adultos mais velhos, tanto nos países de baixa e média renda quanto nos países de renda elevada. Não há diferenças no risco de admissão hospitalar por sexo (COLEMAN; FADEL; FITZPATRICK et al., 2018).

Em relação às crianças, a idade inferior a 5 anos e especialmente na faixa etária entre 2 e 5 anos aumenta o risco de pneumonia e desfechos graves tanto na influenza pandêmica quanto na sazonal. Contudo, a idade inferior a 2 anos não aumenta o risco de internação hospitalar ou óbito nesta população (MERTZ, D; KIM, TH; JOHNSTONE, J, et al., 2013). Um pequeno risco aumentado de desfechos graves foi encontrado entre as crianças do sexo masculino quando comparado às crianças do sexo feminino, mas não houve esta relação entre homens e mulheres adultas (COLEMAN; FADEL; FITZPATRICK et al., 2018).

Esse aumento da susceptibilidade das crianças ocorre, em parte, devido à imaturidade funcional do sistema imunológico e à dificuldade no reconhecimento dos antígenos da influenza. Também se deve às características imunes exageradas da resposta imune do sistema imunológico infantil que leva à eliminação ineficaz do vírus (GROHSKOPF; ALYANAK; BRODER et al., 2019).

A presença de comorbidades desempenha um papel importante na susceptibilidade dos indivíduos a desenvolver SDR por influenza. O risco de internação hospitalar desses indivíduos é duas vezes maior do que aqueles sem comorbidades. A presença de diabetes mellitus em adultos aumenta a necessidade de internação, porém, entre as crianças com ou sem diabetes não há essa relação. As estimativas de aumento do risco de internação hospitalar são semelhantes entre adultos e crianças quando comparados indivíduos com ou sem comorbidades. Todavia, o risco de desfechos graves

por infecção pelo vírus influenza nos indivíduos portadores de neoplasias; condições imunossupressoras, renais, cardíacas e pulmonares; tabagistas e portadores de tuberculose mostrou-se duas vezes maior que nos indivíduos sem comorbidades. A asma não aumenta o risco de desfechos graves, porém aumenta a necessidade de internação (MERTZ, D; KIM, TH; JOHNSTONE, J, et al., 2013; COLEMAN; FADEL; FITZPATRICK et al., 2018).

A imunossupressão pode ocorrer por condições crônicas, como por exemplo nos portadores de neoplasias, vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)/síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e transplantados. A taxa de mortalidade nestes pacientes chega a ser 4 vezes maior que em idosos. Essa susceptibilidade aumentada decorre da resposta imune adaptativa suprimida ou reduzida, resultando em uma incapacidade de eliminar efetivamente a infecção por influenza (GROHSKOPF; ALYANAK; BRODER et al., 2019).

A gestação é um fator de risco aumentado para admissão hospitalar, mas não é um fator independente de aumento do risco de óbito nos países de alta renda. Todavia, nos países de baixa e média renda as gestantes tiveram um risco aumentado em 66% quando comparadas com outros indivíduos. Esses achados podem ser resultado das diferenças de comportamento no acesso aos cuidados de saúde (COLEMAN; FADEL; FITZPATRICK et al., 2018).

Analisando os trimestres gestacionais, comparando o terceiro trimestre da gravidez com o primeiro e segundo, o risco de desfechos graves aumenta ao final da gestação. Também, mulheres no período pós parto apresentam maiores chances de complicações (MERTZ, D; KIM, TH; JOHNSTONE, J, et al., 2013). Os fatores relacionados a esse aumento da susceptibilidade das gestantes ainda são mal compreendidos (GROHSKOPF; ALYANAK; BRODER et al., 2019).

Indivíduos obesos apresentam altas taxas de hospitalizações e necessidade de suporte ventilatório na infecção pelo vírus influenza. Estudos comprovam que o índice de massa corporal (IMC) maior que 30, atua como fator importante de óbito tanto na influenza sazonal como pandêmica. O IMC está correlacionado com a redução dos títulos de anticorpos em resposta à vacinação, sugerindo uma incapacidade de estabelecer a memória imune adequada (GROHSKOPF; ALYANAK; BRODER et al., 2019). Contudo, não se sabe se esse efeito também reflete a presença de comorbidades como doenças cardiovasculares e/ou diabetes mellitus (MERTZ, D; KIM, TH; JOHNSTONE, J, et al., 2013).

Determinados grupos étnicos possuem risco aumentado de desfechos graves. Porém, não foi encontrada diferença significativa na causa de mortalidade entre populações asiáticas, negras ou nativas em comparação com indivíduos brancos. Mulheres hispânicas e negras, assim como gestantes, apresentaram maiores taxas de internação hospitalar, porém, com menor risco de desfechos graves (MERTZ, D; KIM, TH; JOHNSTONE, J, et al., 2013).

Outro fator relacionado à susceptibilidade ao vírus está relacionado ao clima. Os riscos de exposição ao vírus aumentam durante os meses frios e secos em climas temperados e resultam em maior probabilidade de infecção. Porém, nas regiões tropicais e subtropicais as maiores taxas de transmissão ocorrem nas estações úmidas e chuvosas, que estão associadas a níveis de umidade e temperatura específicas. Apesar dos fatores climáticos individuais que contribuem para o aumento dos casos de influenza seja complexo e variem de acordo com as regiões, é importante observar que em condições ambientais frio-seco ou úmido-chuvoso, a proporção de indivíduos sensíveis é aumentada (METTELMAN; THOMAS, 2020).

1.4 QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico dos casos de influenza pode ser inespecífico, com evolução benigna, contudo, podem ocorrer casos de grave acometimento pulmonar, principalmente em grupos com fatores de risco. As manifestações clínicas provocadas pelo vírus pandêmico da influenza são, em geral, ligeiramente mais graves que a infecção causada pelo vírus sazonal (ROSSETTO; LUNA, 2015).

Os quadros leves se caracterizam por infecção aguda das vias aéreas juntamente com quadro febril ($\text{temperatura} \geq 37,8^{\circ}\text{C}$), geralmente declinando após dois ou três dias e finalizando em torno do sexto dia de evolução. O diagnóstico clínico é caracterizado por febre com sinais de comprometimento de vias aéreas superiores e com pelo menos um sinal de comprometimento sistêmico. Os sinais e sintomas são habitualmente de aparecimento súbito, com comprometimento de vias aéreas superiores como rinorreia, dor de garganta, disfonia (rouquidão) e tosse ou comprometimento sistêmico, como mal-estar, calafrios, cefaleia e mialgia. As queixas respiratórias tornam-se mais evidentes com a progressão da doença e mantêm-se, em geral, por três a quatro dias após o

desaparecimento da febre (BRASIL, PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE INFLUENZA, 2017).

O Ministério da Saúde propõe uma classificação clínica com as seguintes definições de síndrome gripal (SG) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Na SG estão incluídos os indivíduos que apresentem febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico. Na SRAG enquadram-se indivíduos de qualquer idade, com SG (conforme definição anterior) e que apresente dispneia ou os seguintes sinais de gravidade: saturação periférica de oxigênio (SpO₂) <95% em ar ambiente; sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade; piora nas condições clínicas de doença de base; hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente ou indivíduo de qualquer idade com quadro de insuficiência respiratória aguda, durante período sazonal (BRASIL, PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE INFLUENZA, 2017).

A mediana do tempo decorrido entre o início dos sintomas à admissão hospitalar dentre os casos graves é de 4 dias (Intervalo de confiança 2,25-6,5 dias) e os sintomas mais comuns apresentados são tosse, febre e dispneia. Outros sintomas incluem mialgia, coriza, dor de garganta e calafrios (ROSSETTO; LUNA, 2015). Um estudo observacional prospectivo de 168 pacientes com infecção por influenza A (H1N1) em 2009 no Canadá relatou apresentação concomitante de pneumonia bacteriana (54 casos; 32,1%), hipotensão com necessidade de uso de vasopressores (23 casos; 13,7%), asma ou exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (23 casos; 13,7%), alteração do nível de consciência (17 casos; 10,1 %), lesão renal aguda (12 casos; 7,1%) e dor torácica isquêmica (5 casos; 3,0%) (KUMAR, A; ZARYCHANSKI, R; PINTO, R et al., 2009).

O quadro clínico pode ou não ser acompanhado de alterações laboratoriais e radiológicas. Dentre as manifestações laboratoriais, a bioquímica do sangue pode evidenciar alterações enzimáticas; musculares – creatinofosfoquinase (CPK) – e hepáticas –transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), bilirrubinas. A elevação da creatina quinase pode demonstrar que a doença pode estar associada a lesão cardíaca ou miosite. O hemograma pode apresentar leucocitose, leucopenia ou neutrofilia, sendo que a contagem de leucócitos pode mostrar-se sem alterações até mesmo na primeira semana após admissão hospitalar. Níveis elevados de proteína-C reativa (PCR) estão envolvidos nas formas graves da infecção (REDLBERGER-FRITZ.; HIRK; BUCHINGER, 2014; BRASIL, PROTOCOLO DE

TRATAMENTO DE INFLUENZA, 2017).

Nos seres humanos, a infecção do trato respiratório inferior pelo vírus influenza A pode levar à morte por insuficiência respiratória, devido a inundação alveolar com subsequente desenvolvimento da SDRA (S. HEROLD; BECKER; RIDGE et al., 2015).

A SDRA é uma condição inflamatória do parênquima pulmonar que cursa com alteração nas trocas gasosas. Segundo a definição de Berlim, é definida como quadro de insuficiência respiratória com início agudo em 1 semana, opacidades pulmonares bilaterais, nenhuma evidência de edema hidrostático relacionado à insuficiência cardíaca por ecocardiografia e razão pressão parcial de O₂ dissolvida no sangue arterial (PaO₂) / fração inspirada de oxigênio (FiO₂) <300 mm Hg com pressão expiratória final positiva (PEEP) ≥ 5 cm H₂O. De acordo com a definição de Berlim, cada estágio da SDRA leve, moderada ou grave está associada a um aumento de mortalidade (RANIERI; RUBENFELD; THOMPSON et al., 2012). A incidência geral de SDRA por influenza é de 2,7 casos por 100.000 pessoas-ano e, durante o período sazonal, pode ser responsável por 3,8% de todas as internações por insuficiência respiratória (ORTIZ; NEUZIL; RUE, et al., 2013).

1.5. DIAGNÓSTICO

Durante as epidemias de influenza, faz-se necessário um gerenciamento no manejo dos pacientes admitidos nas unidades de pronto atendimento, que deve ser baseado nas prioridades. Envolve, portanto, a avaliação da gravidade dos sintomas, necessidade do tratamento antiviral e o isolamento a fim de se evitar a transmissão por aerossóis, principalmente dentre aqueles pacientes de maior risco. Neste contexto, a identificação do vírus é utilizada para evitar o uso desnecessário de antibióticos, selecionar o tratamento antiviral adequado e prever a evolução clínica dos pacientes (MAIGNAN; VIGLINO; HABLOT et al., 2019). No Brasil, os testes para diagnóstico específico de Influenza estão reservados para pacientes com SRAG, considerando a relação custo x benefício do exame (BRASIL, PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE INFLUENZA, 2017).

Alguns testes laboratoriais para o diagnóstico da influenza têm limitações que podem produzir resultados enganosos. Segundo as recomendações para a realização dos testes no Brasil, o sucesso depende fundamentalmente da qualidade do espécime clínico coletado, do seu transporte adequado e das condições de armazenamento antes do processamento no laboratório. A coleta de amostras do trato respiratório deve ser feita

buscando o máximo de células infectadas pelo vírus. Em relação ao isolamento do vírus, os aspirados nasofaríngeos tem um maior teor celular e são superiores ao *swabs* nasofaríngeos, e são aceitos para a cultura, imunofluorescência, e detecção de antígeno viral (MELLO, 2010).

A sensibilidade e especificidade de um teste também é influenciada pela especificidade dos reagentes, experiência técnica do profissional que realiza o exame, laboratório que aplica determinada técnica, tipo de teste e/ou tipo de espécime analisado (MELLO, 2010). Testes rápidos de diagnóstico de influenza baseados em antígenos apresentam baixa sensibilidade (CHU; ENGLUND; HUANG et al., 2015).

O padrão ouro atual para o diagnóstico de vírus respiratórios é o teste de ácido nucleico, que demonstrou ter sensibilidade e especificidade próximas a 100%, superiores à cultura viral e detecção rápida de antígenos. Porém, é realizado em laboratórios especializados em virologia e seus resultados podem levar de algumas horas há dias (MAIGNAN M et al, 2019). O teste de ácido nucleico mais comum para o diagnóstico da influenza é a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), realizado em material de swab de nasofaringe em coleta adequada. Testes rápidos de ácido nucleico foram desenvolvidos, podendo ser realizados à beira leito com resultados em torno de 60 minutos. Eles apresentam elevada sensibilidade e especificidade, permitem rápida identificação viral otimizando o tratamento (CHU; ENGLUND; HUANG et al., 2015; MELLO, 2010).

Uma vez extraído do espécime, o RNA viral pode ser utilizado no teste de RT-PCR não apenas para identificar o vírus como sendo influenza, mas também para determinar seu subtipo e cepa por meio da análise sequencial. Por meio do sequenciamento dos genes virais, os genótipos virais podem ser identificados, mas podem também requerer amplificação na cultura celular (MELLO, 2010).

Os testes rápidos possuem o potencial de permitir seu uso em locais de pronto atendimento e enfermarias, além de serem confiáveis e rápidos. Seus resultados em pacientes de alto risco podem refletir diretamente na evolução clínica do paciente, pela oportunidade de otimização do tratamento (CHU; ENGLUND; HUANG et al., 2015).

1.6 TRATAMENTO

O manejo dos casos suspeitos não deve ser realizado levando-se em conta apenas os resultados dos testes laboratoriais, mas também nos sintomas clínicos apresentados

(BUSSON; MAHADEB; FOOR et al., 2016). Atualmente, o CDC recomenda o início da terapia antiviral em pacientes de alto risco, incluindo todos os pacientes hospitalizados com suspeita de influenza, sem aguardar os resultados (CHU; ENGLUND; HUANG et al., 2015). Porém, na prática essa recomendação nem sempre é seguida, pela suspeita de outro diagnóstico que pode ter ofuscado a suspeita inicial de influenza ou devido a terapia ter sido negligenciada (BUSSON; MAHADEB; FOOR et al., 2016).

A pandemia de H1N1 em 2009 provocou respostas da saúde pública e estimulou o desenvolvimento de novas pesquisas sobre medicamentos antivirais. Atualmente, existem duas classes de medicamentos aprovados para a influenza sazonal, amantadinas e inibidores da neuraminidase (NAIs). Existe uma resistência às prescrições de amantadinas por dificuldade de aquisição, bem como efeitos adversos relatados. Assim, o tratamento com os NAIs é amplamente difundido, resultando, contudo, em aumento da resistência viral (MAIGNAN; VIGLINO; HABLOT et al., 2019). Ensaios clínicos demonstraram que os medicamentos NAIs, oseltamivir e zanamivir, são eficazes em reduzir a morbidade, reduzindo a gravidade e duração dos sintomas (MILLER, P.E.; RAMBACHAN, A.; HUBBARD et al., 2012).

Oseltamivir é recomendado pelo CDC, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pela Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) devendo ser iniciado em até 48 horas de início dos sintomas, pois reduz as complicações e diminui a duração dos sintomas. Infelizmente, a falta de um diagnóstico clínico confiável e diagnósticos com baixa sensibilidade podem atrasar sua prescrição (PEDERSEN; ROGAN; YANG et al., 2018; RELLO; RODRÍGUEZ; IBAÑEZ et al., 2009)).

No Brasil, o uso de oseltamivir é indicado para os pacientes que apresentem SG, desde que haja algum fator de risco ou sinais de piora do estado clínico, e para todos os pacientes que apresentem SRAG (BRASIL, PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE INFLUENZA, 2017).

Em situações de surto para limitar a transmissão do vírus, o início precoce do tratamento antiviral é especialmente indicado, mesmo na ausência de confirmação laboratorial (CHU; ENGLUND; HUANG et al., 2015). Atenção maior deve ser dada a pacientes de alto risco como gestantes; portadores de doenças pulmonares, cardiovasculares, renais, hepáticas, neurológicas, hematológicas e metabólicas crônicas; portadores de HIV/AIDS; crianças menores de 5 anos; idosos e obesos (COLEMAN; FADEL; FITZPATRICK et al., 2018). Estudos mostraram que o uso de antivirais em indivíduos sintomáticos durante uma pandemia pode reduzir a taxa geral de ataque da

doença e diminuir o escopo geral das epidemias locais (MILLER, P.E.; RAMBACHAN, A.; HUBBARD et al., 2012).

O tratamento com os antivirais é uma intervenção muito útil, mas isoladamente não é capaz de atenuar a gravidade de uma pandemia. Outras intervenções são necessárias, caracterizadas como estratégias-chave, incluindo vacinação, isolamento de casos, fechamento de escolas ou locais de trabalho e restrições de viagens, para enfim reduzir ao máximo os casos de influenza assim como a mortalidade (MILLER, P.E.; RAMBACHAN, A.; HUBBARD et al., 2012).

1.7 ESTRATÉGIA VENTILATÓRIA

A infecção pelo vírus influenza A pode resultar em grave insuficiência respiratória com 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 (LIU ; MA ; QU et al., 2013; KAO; CHANG; CHAN et al., 2018). Estudos relatam mortalidade de 21 a 48% nos pacientes que desenvolvem a SDRA por influenza, devido à grande dificuldade em ventilar estes pacientes, constatando-se hipoxemia grave refratária às técnicas de VM convencionais (RICE; RUBINSON; UYEKI et al., 2012). 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 - *ventilador induced lung injury* (VILI) (LIU; MA; QU et al., 2013).

Nas últimas cinco décadas a VILI tem sido extensivamente estudada. Os mecanismos envolvidos começaram a ser descobertos em 1960 quando investigou-se os efeitos de altos volumes correntes (VC) em pulmões caninos (FARIDY; PERMUTT; RILEY, 1966). Em 1974 foi publicado o primeiro estudo *in vivo*, onde ficou comprovado que ratos saudáveis ventilados com altas pressões de pico nas vias aéreas e nenhuma PEEP morreram por edema pulmonar (WEBB; TIERNEY, 1974). No início de 1980, demonstrou-se que altos VC causava edema pulmonar, aumentando a permeabilidade microvascular, levando a extravasamento de água e proteínas e favorecendo a inflamação (KATIRA, 2019). Nesta linha de pesquisa, em meados de 1990, pesquisadores descobriram então que a hiperdistensão alveolar e abertura e colapso alveolar cíclico, além de provocarem lesão por estresse físico, causam, por mecanotransdução, a conversão do estímulo mecânico em atividade biomolecular, resultando no disparo de

uma série de mediadores inflamatórios e infiltração neutrofílica. Esses eventos, em última instância, levam à disfunção de múltiplos órgãos e óbito (SLUTSKY; TREMBLAY LN, 1998). Comprovando os benéficos da redução do VC, estudos demonstraram significativa redução da mortalidade em indivíduos com SDRA ventilados com baixos VC em comparação com a estratégia convencional de VM (AMATO; BARBAS; MEDEIROS et al., 1998; BROWER; MATTHAY; MORRIS et al., 2000).

O curso clínico dos pacientes com SDRA por influenza é substancialmente diferente da SDRA não-influenza, com evolução grave e rapidamente progressiva (TÖPFER; MENK; WEBER-CARSTENS et al., 2014). Um terço deles progridem para hipoxemia refratária pós-dano alveolar difuso associado com bronquiolite necrotizante e extensa hemorragia, e necessitam de técnicas de ventilação mecânica de resgate (TOUFEN, C. JR; COSTA, E.L.V.; HIROTA et al., 2011; BIATTO; COSTA; PASTORE et al., 2010). Estas manobras incluem manobras de recrutamento alveolar, ventilação por posição prona, ventilação por alta frequência, oxigenação por membrana extracorpórea, óxido nítrico inalatório, dentre outros. A incerteza em torno das evidências clínicas dessas terapias de resgate entre os pacientes com SDRA por influenza ainda é tema de discussão entre os autores (ROLF, D. H.; CHRISTOPHER J.F.; ROCHESTER, 2010).

A manobra de recrutamento alveolar (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 (BIATTO; COSTA ; PASTORE et al., 2010; ROLF, D. H.; CHRISTOPHER J.F.; ROCHESTER, 2010). Esta estratégia visa um adequado balanço entre a quantidade de unidades alveolares colapsadas e hiperdistendidas, reduzindo o *shunt* pulmonar e, conseqüentemente, melhorando a relação ventilação-perfusão e a hipoxemia. Logo, a MRA e titulação da PEEP são aplicadas para diminuir a injúria pulmonar e melhorar a quadro clínico dos pacientes. 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, preferencialmente com menos de 72 horas, para que as MRA e a manutenção da abertura alveolar com PEEP suficiente sejam eficazes (CHAN; CHAO; LIANG et al., 2018; ROSA; RUTZEN; MADEIRA et al., 2015).

Existe uma variedade de MRA descritas na literatura. Podem ser realizadas com elevação transitória da pressão positiva contínua em valores de 30 a 40 cmH₂O nas vias aéreas ou de forma escalonada, onde realiza-se incrementos progressivos na PEEP mantendo-se constante a pressão de distensão das vias aéreas. Estão associadas

geralmente a benefícios fisiológicos a curto prazo como aumento da complacência pulmonar e redução do shunt intrapulmonar, porém, ainda há controvérsias devido a potenciais efeitos deletérios. As MRA podem reduzir transitoriamente o retorno venoso e o débito cardíaco, devido ao aumento da pressão intratorácica, e o aumento da pressão transpulmonar pode levar ao barotrauma (HODGSON; GOLIGHER; YOUNG et al., 2016).

O estudo randomizado e multicêntrico ART (2017) realizado em 120 UTIs envolvendo 9 países, analisou os efeitos da MRA associado à titulação de PEEP pela técnica de melhor complacência na redução da mortalidade em 28 dias em pacientes com SDRA moderada a grave em comparação com uma estratégia convencional de baixa PEEP. Não foram encontrados benefícios no uso precoce da manobra, mostrando um aumento da mortalidade em 28 dias e, portanto, não apoiam o uso rotineiro da MRA e a titulação da PEEP nesses pacientes (CAVALCANTI; SUZUMURA; LARANJEIRA et al., 2017). Porém, esse estudo teve suas limitações. As análises de subgrupos convencionais falharam em detectar subgrupos específicos em que a intervenção poderia ser benéfica ou prejudicial. Um estudo posterior realizou análises detalhadas dos 1010 pacientes e revelou que as manobras de recrutamento com titulação de PEEP estavam associadas a danos em um grupo específico de pacientes e não a todos os casos com SDRA. Especificamente, nos pacientes admitidos com SDRA secundária a pneumonia e em uso de suporte vasopressor (ZAMPIERI; COSTA; CARVALHO, et al., 2019).

Após a publicação destes estudos, surge, portanto, uma maior preocupação em entender quais pacientes são potencialmente recrutáveis. Equipamentos sofisticados como a tomografia de impedância elétrica são eficazes em prever o potencial de recrutabilidade pulmonar, porém, é uma tecnologia nem sempre disponível. Sendo assim, em nosso protocolo nos preocupamos em avaliar o potencial de recrutabilidade de forma simples, através da redução da *driving pressure*.

Sobre o ajuste da PEEP, existem várias formas de ajuste na SDRA, porém, ainda não há um consenso sobre a melhor estratégia. Alguns autores preferem definir PEEP por tabelas, baseadas na fração inspirada de oxigênio que o paciente está recebendo, e outros por individualizar a titulação. Também pode ser realizada através da PEEP decremental, titulada pela complacência do sistema respiratório, por meio da tomografia de impedância elétrica ou da tomografia convencional; pela oxigenação; pela obtenção do ponto de inflexão inferior pela técnica dos volumes aleatórios; e também pela obtenção do ponto de melhor complacência (técnica da PEEP-complacência). Não há evidências de

superioridade de uma técnica em relação à outra, mas sabe-se, contudo, que a eficácia da manobra de recrutamento depende da recrutabilidade individual do pulmão (ROLF, D. H.; CHRISTOPHER J.F.; ROCHESTER, 2010; LIU; MA; BO et al., 2013; BARBAS; ÍSOLA; FARIAS et al., 2014).

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) foi bastante utilizada como terapia de resgate na SDR por H1N1 durante a pandemia de 2009 (HOU; GUO; ZHAN et al, 2012). 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. Promove oxigenação e remoção de gás carbônico diretamente do sangue (SILVA; CAEIRO; FERNANDES et al., 2017).

As indicações da ECMO incluem insuficiência respiratória hipoxêmica, insuficiência respiratória hipercápnica, choque cardiogênico e parada cardíaca. Durante seu uso, estratégia protetora de VM com baixos volumes e pressões deve ser utilizada, afim de evitar a lesão induzida pelo ventilador (SILVA; CAEIRO; FERNANDES et al., 2017).

O circuito de ECMO pode ser usado em duas modalidades, sendo veno-venosa ou veno-arterial. Na configuração ECMO venovenosa (ECMO-VV) o sangue é retirado de uma veia central, passa pela membrana extracorpórea onde é realizada a troca gasosa e retorna por uma veia central. É uma modalidade utilizada para o tratamento de insuficiência respiratória com função cardíaca preservada. Já a configuração ECMO venoarterial (ECMO-VA) o sangue retorna para o sistema arterial e fornece além do suporte ventilatório, suporte hemodinâmico. É indicada para ofertar suporte cardíaco com função pulmonar preservada ou não. As indicações da ECMO-VV são classicamente divididas em insuficiência respiratória hipoxêmica e insuficiência respiratória hipercápnica e a ECMO-VA está indicada no contexto de choque cardiogênico ((SILVA; CAEIRO; FERNANDES et al., 2017; CHAVES; RABELLO FILHO; TIMENETSKY et al., 2019).

Sobre o uso da ECMO para a SDR por influenza, a literatura apresenta baixo nível de evidência, com resultados divergentes. Alguns estudos analisaram o efeito dessa estratégia ventilatória na pandemia de 2009 em diferentes países e concluíram que a relação custo-benefício ainda permanece incerta, sem diferenças na sobrevida da UTI quando comparado ao tratamento convencional em pacientes pareados com gravidade semelhante (CHAN.; LEE; LAM et al., 2010; PHAM; COMBES; ROZE et al, 2013). Porém, outros estudos demonstraram que a melhora da sobrevida hospitalar alcançada

com o uso da ECMO permite que esta seja considerada uma possível técnica de resgate, sendo seu uso considerado seguro e eficaz nesta população (BONASTRE; SUBERVIOLA; POZO et al., 2012 ; CIANCHI, G; BONIZZOLI, M; PASQUINI et al., 2011; HOU; GUO; ZHAN et al, 2012).

Na SDRA por outras causas, existem dois grandes estudos analisando seus efeitos, porém, assim como na SDRA por influenza, apresentam resultados controversos. O estudo CESAR trial (2009) realizado no Reino Unido avaliou 180 pacientes com SDRA grave com objetivo de delinear a segurança, a eficácia clínica e a relação custo-benefício ECMO em comparação com a ventilação convencional. Concluem que a ECMO é um tratamento clinicamente eficaz para a SDRA em pacientes adequadamente selecionados, sendo capaz de melhorar a sobrevida sem incapacidade grave avaliada após seis meses de seguimento (PEEK; MUGFORD; TIRUVOIPATI et al., 2009).

O outro estudo, chamado de EOLIA trial (2019), prospectivo, multicêntrico, randomizado e controlado envolveu participantes de 16 países. Buscou responder à pergunta: a aplicação precoce da ECMO na SDRA grave é capaz de reduzir a mortalidade? Foram submetidos à randomização 249 pacientes, sendo 124 no grupo da ECMO e 125 randomizados para o grupo controle de ventilação convencional. Houve redução de risco absoluto de 11% no grupo ECMO, porém sem significância estatística, e tempo médio de permanência na UTI e no hospital foi maior no grupo ECMO (mediana de 5 e 18 dias, respectivamente). Os autores concluíram que a ECMO para SDRA grave não mostrou benefício significativo de mortalidade aos 60 dias comparado à ventilação mecânica convencional, sendo o estudo interrompido devido nenhuma diferença significativa de grupo na mortalidade encontrada durante a quarta análise interina nos 240 pacientes inscritos. Contudo, os autores concluem que se usada como modalidade de resgate, a ECMO pode ajudar a melhorar a sobrevida dos pacientes com SDRA grave (SAMEED; MENG; MARCINIAK, 2019).

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 (GUÉRIN, C.; REIGNIER, J.; RICHARD et al., 2013). Este posicionamento facilita o recrutamento de alvéolos colapsados das regiões pulmonares dorsais e promove a melhora da relação ventilação-perfusão através da mudança na perfusão pulmonar para as regiões ventrais. Porém, requer treinamento da equipe principalmente em relação ao posicionamento

adequado e seguro dos pacientes, tubos e cateteres durante as mudanças de posição (BIATTO; COSTA ; PASTORE et al., 2010).

O estudo PROSEVA (2013), prospectivo, multicêntrico, controlado e randomizado, comprovou que em pacientes com SDRA grave, com índice P/F menor que 150, a aplicação precoce e prolongada de posicionamento em prona diminuiu significativamente a mortalidade em 28 e 90 dias. Contudo, na SDRA por etiologias virais não há comprovação sobre a redução de mortalidade. Porém, tendo em vista as características apresentadas na infecção por influenza, onde ocorre inundação alveolar com consequente aumento de peso pulmonar, a posição prona pode ser benéfica. Durante a pandemia de 2009 muitos relatos e séries de casos foram publicados, apresentando resultados favoráveis (BIATTO; COSTA ; PASTORE et al., 2010).

O uso do óxido nítrico inalatório também se mostrou benéfico para os pacientes com SDRA por influenza com hipoxemia refratária e com hipertensão pulmonar comprovada. Proporciona melhora transitória da oxigenação atuando principalmente como adjuvante entre outras terapias (ADHIKARI; BURNS; FRIEDRICH et al., 2007). Porém, seu uso rotineiro não é recomendado, visto não haver melhora da sobrevida e um aumento no risco de disfunção renal (GEBISTORF; KARAMO; WETTERSLEV, et al., 2016).

A ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) também faz parte das estratégias ventilatórias utilizadas no manejo da hipoxemia refratária ao tratamento convencional. Inicialmente utilizada apenas em pediatria e neonatologia, foi sendo utilizada também em adultos ao longo dos anos. Trata-se de um modo ventilatório baseado na estratégia protetora de VM que ventila o pulmão com baixos VC (menor que o espaço morto anatômico), prevenindo volutrauma, barotrauma e também evita o atelectrauma. Como benefícios, a VOAF promove melhora da relação ventilação/perfusão, porém como complicações podem ocorrer retenção de secreções, obstrução mucosa, aprisionamento aéreo e danos nas vias aéreas decorrentes da alta velocidade de entrega do gás (RAMSEY; FUNK; MILLER, et al., 2010).

Estudos clínicos envolvendo a VOAF em adultos são limitados por pequenas amostras e estratégias ventilatórias desatualizadas, porém comprovaram que o uso desta estratégia como terapia de resgate se mostrou benéfica em melhorias de ventilação e oxigenação. A mortalidade também se mostrou elevada, porém, a coorte de pacientes destes estudos apresentava altos preditores independentes de mortalidade (MEHTA;

GRANTON; MACDONALD et al., 2004). Nos últimos anos, dois grandes estudos foram realizados com o uso de VOAF na SDRA grave por causas diversas.

O estudo Oscillate trial (2013) multicêntrico, randomizado e controlado, foi conduzido em 39 UTIs em cinco países, envolvendo pacientes adultos com SDRA de início moderado a grave. O desfecho primário avaliado foi a taxa de mortalidade hospitalar por qualquer causa. Por recomendação do comitê de monitoramento de dados, o estudo foi interrompido após 548 dos 1.200 pacientes planejados terem sido randomizados devido evidências de aumento na mortalidade no grupo VOAF. A mortalidade hospitalar foi de 47% no grupo VOAF, em comparação com 35% no grupo controle (risco relativo de morte na VOAF, 1,33; intervalo de confiança de 95%, 1,09 a 1,64; $P = 0,005$). Os autores concluíram que em adultos com SDRA moderada a grave, a aplicação precoce da VOAF, em comparação com uma estratégia de ventilação de baixo volume corrente e alta PEEP, não reduz e pode aumentar a mortalidade hospitalar (FERGUSON; COOK DJ; GUYATT et al., 2013).

Em 2015, o estudo controlado e randomizado OSCAR trial avaliou a relação custo-benefício da ventilação oscilatória de alta frequência em relação à ventilação mecânica convencional em adultos com SDRA em 12 UTIs no Reino Unido. O objetivo principal da pesquisa foi determinar o efeito da VOAF na mortalidade por todas as causas em 30 dias. Foram incluídos 792 pacientes, sendo 397 no grupo de ventilação convencional e 398 no grupo de VOAF. Na análise dos resultados não foi possível encontrar nenhum benefício ou dano clínico do uso da VOAF em pacientes adultos com insuficiência respiratória grave do tipo 1 em uso de suporte ventilatório. Ressaltam que uma série de incertezas nas evidências de relação custo-benefício permanece, e, portanto, não há justificativa econômica para o uso da VOAF sobre a ventilação convencional nesses pacientes (LALL; HAMILTON; YOUNG, 2015).

Existem poucos estudos sobre o uso da VOAF na SDRA por influenza. Durante a epidemia de H1N1 em 2009, autores relataram o uso desta estratégia como terapia de resgate, quando a estratégia convencional de VM não era capaz de proporcionar adequada oxigenação. A experiência de uso da VOAF em adultos ainda é restrita (RAMSEY; FUNK; MILLER, et al., 2010).

Como exposto, diversas estratégias podem ser utilizadas no manejo dos pacientes com SDRA por influenza, porém ainda há pouca evidência sobre seus benefícios nesta população. Sabe-se, contudo, dos efeitos deletérios de altos volumes e altas pressões nas vias aéreas. Parâmetros adequados de VC, pressão inspiratória e PEEP desde o início do

suporte ventilatório são fundamentais para a adequada evolução clínica e não piora do quadro (CHAN M-C, et al.,2018). 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. Essa diferença na gravidade da lesão pulmonar é comprovada por vários estudos patológicos e de autópsia que demonstraram danos alveolares difusos e hemorragia alveolar muito importante em pacientes com H1N1 (RISCILI; ANDERSON; PRESCOTT et al., 2011).

Grande parte dos estudos sobre a SDRA não fazem distinção sobre a etiologia da doença, e não há diretrizes claras para o manejo dos pacientes com SDRA por etiologia viral. Ademais, embora autores recomendem a ventilação com baixos VC nos pacientes críticos com infecção por influenza, eles não encontraram evidências clínicas que apoiassem esta proposta na população em estudo (RAMSEY; FUNK; MILLER, et al., 2010). Em um estudo realizado no Canadá e no México durante a pandemia de influenza A/H1N1 não houve diferença significativa no VC entre sobreviventes e não sobreviventes que necessitaram de suporte ventilatório (SPRONK; SCHULTZ MJ, 2010). Esses dados sugerem a incerteza da eficácia da ventilação mecânica com baixos VC na SDRA por influenza ou causada por outras etiologias virais, mostrando a complexidade e o desafio envolvido no manejo destes pacientes (OH; LEE; CHOI, et al., 2013).

Considerando todas as manifestações envolvidas na SDRA pelo vírus influenza e reconhecendo sua importância diante de um cenário epidemiológico ainda muito desafiador, a proposta deste estudo é analisar os efeitos da estratégia protetora de ventilação mecânica nos pacientes com suspeita de infecção respiratória por influenza, com vistas a melhorar a sobrevida destes pacientes.

JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

Pacientes com pneumonia devido à infecção pelo vírus influenza que necessitam de suporte ventilatório apresentam alto risco de progressão para SDRA (KAO; CHANG; CHAN et al., 2018). Contudo, o curso clínico da SDRA por influenza apresenta-se substancialmente diferente da SDRA não influenza, evidenciando comprometimento importante da função pulmonar. Observa-se difícil recuperação das trocas gasosas pulmonares e alto risco de óbito por hipoxemia refratária, sendo necessário estratégias de resgate como oxigenação por membrana extracorpórea em grande parte dos casos (TÖPFER; MENK; WEBER-CARSTENS, et al.,2014), procedimento de alto custo e pouco disponível. As diferenças entre a apresentação clínica e progressão da SDRA por influenza refletem as especificidades da patogenicidade viral em comparação com a SDRA por não influenza. Estudos relataram as alterações patológicas mais encontradas na infecção pelo vírus influenza, sendo elas grave dano alveolar difuso, hemorragia alveolar e bronquiolite necrotizante associados a respostas imunes aberrantes (MAUAD; HAJJAR; CALLEGAR et al., 2010; BAL; SURI; MISHRA et al.,2012).

Diante destas alterações, o curso clínico dos pacientes com SDRA por influenza se apresenta com evolução grave e rapidamente progressiva (TÖPFER; MENK; WEBER-CARSTENS et al., 2014). Existem várias opções terapêuticas para o manejo da hipoxemia refratária na SDRA por etiologias diversas, como manobras de recrutamento alveolar, ventilação por posição prona, ventilação por alta frequência, oxigenação por membrana extracorpórea, óxido nítrico inalatório, dentre outros. Porém, nos pacientes com SDRA por etiologias virais, ainda há muita incerteza em torno das evidências de melhora clínica decorrente dessas terapias. Na literatura, observam-se divergências relacionadas aos parâmetros do ventilador mecânico, não sendo encontrado um protocolo que assegure a ventilação mecânica (VM) protetora sem utilização de equipamentos sofisticados, como o tomógrafo de bioimpedância. Estudos de caso e alguns protocolos apresentaram resultados inconclusivos, principalmente em relação à otimização da VM e MRA (BIATTO; COSTA; PASTORE et al., 2010; CORNEJO; TOBAR; DIAZ et al., 2011; ROLF, D. H.; CHRISTOPHER J.F.; ROCHESTER, 2010 ; VENKATEGOWDA; RAO; HARDE et al., 2016).

Nos anos de 2015 a 2017 no hospital de clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM) filial EBSErh da cidade de Uberaba-MG, dos 60 casos com suspeita de infecção pelo vírus influenza, quase 50% (27 casos) foram a óbito (dados obtidos junto ao Setor de núcleo de vigilância epidemiológica do HC/UFTM filial EBSErh). A equipe multiprofissional presenciou a dificuldade no manejo da hipoxemia refratária, a ausência de um protocolo institucional que assegurasse a VM protetora e teve como desafio procurar melhorar a sobrevida desta população com os poucos recursos existentes. A partir desse momento, nos sentimos desafiados em compreender melhor os efeitos da estratégia protetora e ao mesmo tempo elaborarmos um protocolo de ventilação mecânica viável, independente de equipamentos sofisticados e facilmente reproduzível. Além disso, com o presente estudo pretende-se conhecer melhor os efeitos da estratégia protetora de VM nos pacientes com suspeita de infecção respiratória por influenza, com vistas a melhorar a sobrevida desta população.

OBJETIVO

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da estratégia de ventilação mecânica protetora nos pacientes com suspeita de infecção respiratória por influenza.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Identificar a(s) estratégia(s) de ventilação mecânica usualmente adotada(s) em pacientes com suspeita de infecção respiratória por influenza durante os primeiros sete dias de intubação orotraqueal, nos anos de 2015, 2016 e 2017 no HC/UFTM filial EBSErh.

3.2.2 Avaliar os dados das necropsias dos pulmões dos pacientes que foram a óbito nos prontuários analisados referentes às notificações de SRAG no HC/UFTM filial EBSErh nos anos de 2015, 2016 e 2017.

3.2.3 Elaborar e implementar um protocolo de utilização da ventilação mecânica protetora - baseada na minimização de colapso pulmonar e de hiperdistensão alveolar – e avaliar seus efeitos sobre mecânica respiratória, troca gasosa e evolução clínica de pacientes com suspeita de infecção respiratória por Influenza.

3.3.3 Reconhecer, em revisão sistemática da literatura, estratégias ventilatórias em pacientes com influenza com a finalidade de identificar as que se relacionam com a redução da mortalidade nesta população.

MÉTODO

4 MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo com abordagem retrospectiva e prospectiva realizado na unidade de terapia intensiva (UTI) e na unidade de pronto socorro (UPS) do HC/UFTM filial EBSErh, em Uberaba - MG.

Na **Fase Retrospectiva** realizou-se inicialmente uma revisão não sistematizada da literatura sobre a existência de protocolos de VM protetora nos pacientes com suspeita de infecção por influenza. Encontrou-se apenas estudos retrospectivos relatando a dificuldade no manejo da hipoxemia refratária. Paralelamente, foi realizada revisão de prontuários para identificar as estratégias de VM adotadas em pacientes com suspeita de insuficiência respiratória grave causada pela influenza, com vistas a identificar estratégias já realizadas no HC/UFTM filial EBSErh.

Na **Fase Prospectiva**, criou-se, a partir deste cenário, um protocolo de ventilação protetora baseado na minimização do colapso e hiperdistensão alveolar, independente de equipamentos sofisticados e, portanto, reproduzível em nosso serviço. Este protocolo foi implantado ao longo de 24 meses, nos anos de 2018 e 2019. Nestes dois anos, ocorreu a redução significativa do número de casos suspeitos de influenza em relação aos anos anteriores, sendo que apenas 4 (quatro) pacientes preencheram os critérios de inclusão definidos no estudo, e tiveram aplicação prospectiva do protocolo.

As fases retrospectiva e prospectiva do estudo foram aprovadas pelo Comitê de Ética da UFTM (CAEE: 2.651.578) (ANEXO 1).

Ainda com a intenção de esclarecer quais estratégias de VM seriam adequadas para os casos suspeitos de Influenza, foi optado pela realização de uma **Revisão Sistemática** de literatura buscando responder à seguinte pergunta: a estratégia protetora de ventilação mecânica com limitação do volume corrente e a manobra de recrutamento alveolar na SRAG por Influenza seria capaz de reduzir o tempo de VM e aumentar a sobrevida em 28 dias nesta população?

A seguir cada uma das etapas do estudo será descrita em detalhes.

4.2. Fase Retrospectiva

O levantamento dos números dos prontuários dos pacientes atendidos e notificados como suspeita de influenza no período de 2015, 2016 e 2017 foi solicitado junto ao setor de Vigilância em Saúde e Segurança do Paciente do HC/UFTM filial EBSErh. Após

obtenção dos registros, os prontuários foram disponibilizados pelo Serviço de Arquivamento Médico e Estatística (SAME) para a coleta de dados.

Foram incluídos os prontuários de pacientes notificados como suspeita de influenza, maiores de 18 anos, que necessitaram de VM durante a internação ou em uso da VM por período inferior há 48 horas à admissão HC. Foram excluídos os prontuários com ausência de data de intubação orotraqueal; ausência completa de parâmetros ventilatórios e não uso de suporte ventilatório invasivo.

A extração dos dados foi realizada por meio de ficha de coleta previamente construída (ANEXO 2). Foram registrados dados pessoais, hipótese diagnóstica diária (até o sétimo dia de internação), comorbidades, parâmetros ventilatórios, data da intubação orotraqueal, tempo de: VM, internação em UTI e hospitalar, desfecho clínico em 28 dias e, nos casos com evolução fatal: causa do óbito.

A análise estatística de dados não paramétricos de frequência foi realizada por meio do Teste Exato de Fischer, sendo considerado significativo $p \leq 0,05$. Verificou-se a associação entre as variáveis: óbito, cálculo do peso predito; realização da MRA, cálculo de PEEP ideal e recebimento de $FiO_2 \geq 60\%$ por período superior à 48 horas nos sete primeiros dias de internação.

Dos casos que evoluíram ao óbito no período definido do estudo, buscou-se no serviço de patologia do HC/UFTM filial EBSErh os dados das necropsias para um melhor entendimento do processo patológico pulmonar.

4.3 Fase prospectiva

A fase prospectiva consistiu na implementação de um protocolo de VM baseado na minimização do colapso alveolar e da hiperdistensão alveolar. O protocolo foi construído após revisão de dados da literatura e discussão com especialistas, sendo eles Marcelo Britto Passos Amato, médico pneumologista supervisor da UTI-Respiratória do Hospital das Clínicas e responsável pelo Laboratório de Investigação Médica LIM-09 - Pneumologia Experimental Incor e Faculdade de Medicina da USP e a fisioterapeuta Márcia Souza Volpe, professora da UNIFESP - Campus Baixada Santista pesquisadora na área de estratégias protetoras de ventilação mecânica. O protocolo foi elaborado de forma a ser reprodutível, seguro e independente de equipamentos sofisticados, portanto, reprodutível em nosso serviço.

4.3.1 Protocolo VM protetora Influenza

A estratégia protetora consistiu em limitar o volume corrente em 6 ml/kg do peso corporal predito, podendo o volume ser reduzido apenas se necessário ajustar a pressão de distensão ou *driving pressure* (pressão de platô menos PEEP) em valores protetores (≤ 15 cmH₂O) após a aplicação da manobra de recrutamento alveolar (MRA) e o ajuste da PEEP de acordo com o valor titulado. Durante a MRA, todos os pacientes foram sedados com fentanil e midazolam, além de bloqueio neuromuscular com cloridrato de cisatracúrio.

A MRA foi realizada no modo de ventilação controlada por pressão, com pressão de 15 cmH₂O. Foi utilizada uma PEEP inicial de 10 cmH₂O, com incrementos de 5 cmH₂O a cada minuto até atingir 30 cmH₂O, totalizando 5 minutos. A titulação decrescente da PEEP foi iniciada em 25 cmH₂O, com uma diminuição da PEEP de 2 cmH₂O a cada minuto até 5 cmH₂O. A complacência estática do sistema respiratório foi medida em cada etapa decremental.

No final da titulação, foi realizado nova MRA e a PEEP foi ajustada ao valor que produziu a melhor complacência (BARBAS; ÍSOLA; FARIAS et al., 2014), seguida pelo ajuste do volume corrente em ≤ 6 ml/kg de peso corporal predito e a pressão distensão ≤ 15 cmH₂O. O paciente foi classificado como responsivo à manobra se ocorresse uma redução na *driving pressure* ≥ 3 cmH₂O. No caso de desconexão acidental do ventilador ou se o paciente necessitasse de uma fração de oxigênio inspirado (FiO₂) $\geq 80\%$ para saturação de oxigênio $\geq 92\%$, uma nova MRA e uma nova titulação decremental da PEEP foram realizados (Figura 2).

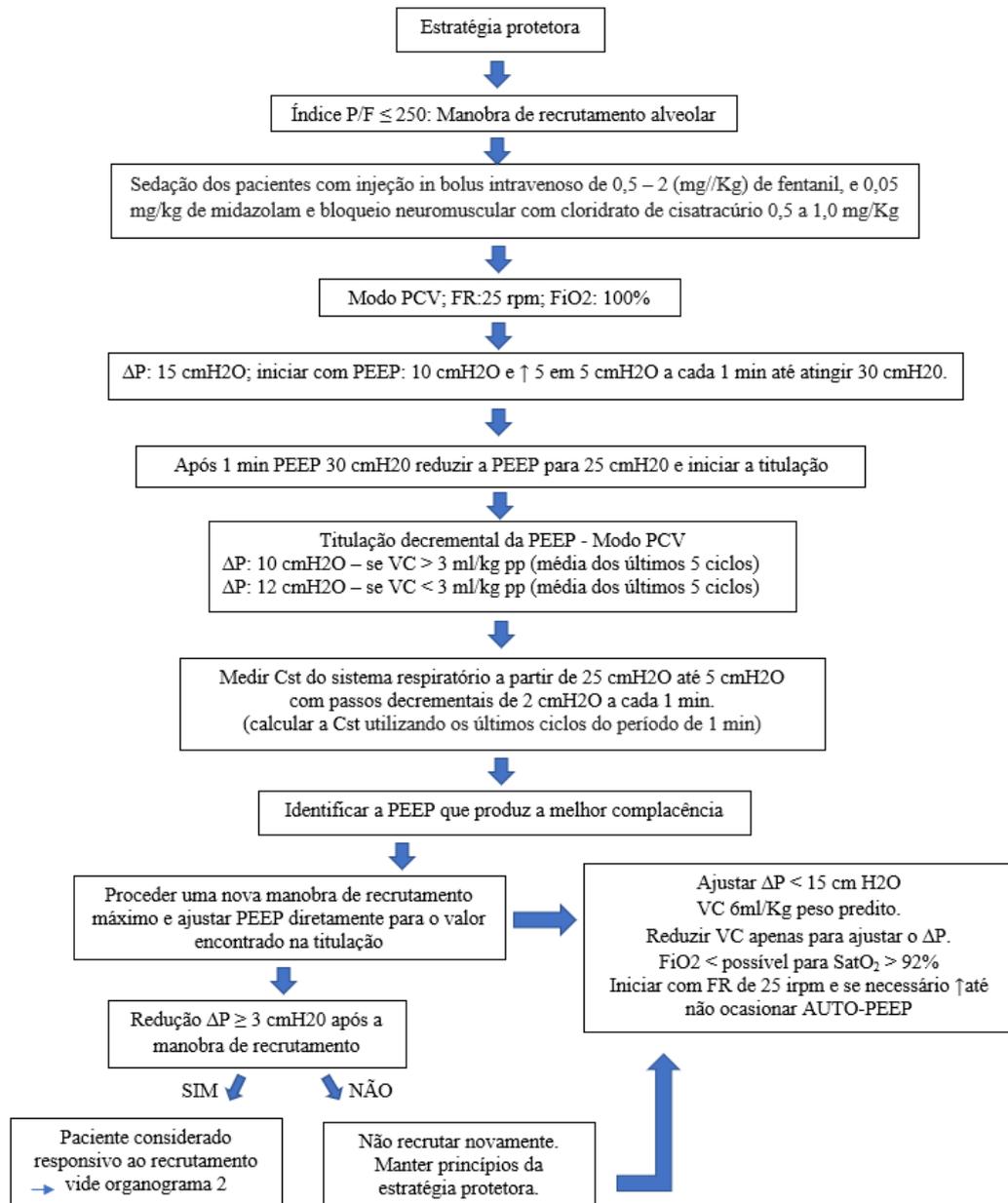


Figura2: Protocolo *VM protetora Influenza*: Parte 1

Havendo desconexão acidental do ventilador ou após 12 horas o paciente necessitasse de uma FiO₂ maior que 80% para obter saturação de O₂ acima de 92%, uma nova MRA foi realizada. Nova titulação da PEEP foi aplicada caso o delta de pressão se elevasse após o recrutamento. No caso de hipoxemia refratária, acidose refratária ou barotrauma refratário, seria aplicada como terapia de resgate com posição prona 16 horas

por dia juntamente com nova MRA e nova titulação de PEEP. O posicionamento em prona manter-se-ia até obter índice de oxigenação maior ou igual a 150, com FiO₂ menor ou igual a 60% com PEEP menor ou igual a 10 em posição supina.

Caso o paciente evoluísse para o desmame, reduzir-se-ia primeiro a FiO₂ até 40% e posteriormente a PEEP entre 16 e 12 cmH₂O a cada 24 horas. A extubação aconteceria com PEEP 12 cmH₂O e PS 7 cmH₂O e a ventilação não-invasiva seria aplicada o maior tempo possível nas primeiras 24 horas após a extubação (Figura 3).

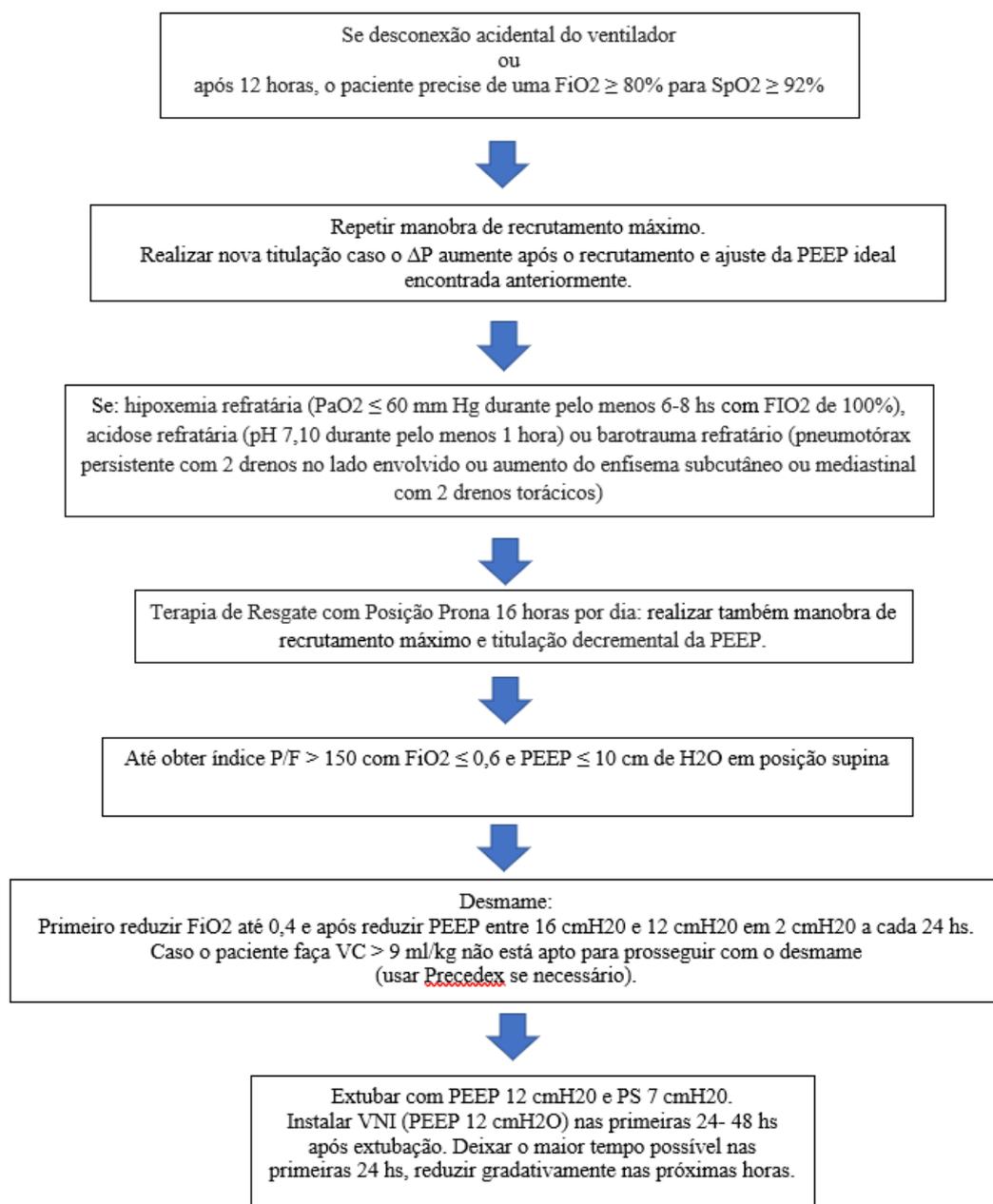


Figura 3: Protocolo *VM protetora Influenza*: Parte 2

4.3.2. População elegível para o protocolo *VM protetora Influenza*

Os critérios para inclusão foram idade ≥ 18 anos; suspeita de SRAG por influenza: indivíduo de qualquer idade com SG (indivíduo que apresente febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico) e que apresente dispneia ou os seguintes sinais de gravidade: saturação de O₂ $< 95\%$ em ar ambiente; sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade; piora nas condições clínicas de doença de base; hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente ou indivíduo de qualquer idade com quadro de insuficiência respiratória aguda, durante período sazonal (BRASIL, PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE INFLUENZA, 2017) uso de oseltamivir por menos de 48 horas e duração de VM menor que 48 horas.

Para ser realizada a aplicação do protocolo *VM protetora Influenza*, os pacientes que foram notificados com SRAG, conforme definição do Ministério da Saúde referente ao Protocolo de Tratamento da Influenza (2017), também deveriam preencher os critérios de SDRA, conforme definição de Berlim. Portanto, apresentavam quadro de insuficiência respiratória com início agudo em 1 semana, opacidades pulmonares bilaterais, nenhuma evidência de edema hidrostático relacionado à insuficiência cardíaca por ecocardiografia e razão PaO₂ / FiO₂ < 300 mm Hg com pressão expiratória final positiva (PEEP) ≥ 5 cm H₂O (RANIERI; RUBENFELD; THOMPSON et al., 2012).

Os critérios de exclusão adotados foram instabilidade hemodinâmica (pressão arterial média < 60 mmHg) ou necessidade de noradrenalina > 2 mg/kg/min; diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca classe funcional 3 ou 4 e lesão cerebral aguda.

Foram avaliadas medidas da mecânica pulmonar, parâmetros ventilatórios, gasometria arterial, tempo de internação na UTI e hospitalar, duração da VM e desfechos clínicos em 28 dias. Os dados foram coletados a cada 12 horas até o quinto dia e a cada 24 horas até o dia décimo dia de acompanhamento e registrados em ficha específica (ANEXO 3). Os exames de imagem realizados durante este período foram obtidos e incluídos na análise. As coletas de dados assim como as MRA foram realizadas pela própria pesquisadora.

4.4. Revisão sistemática

Em virtude do pequeno número de pacientes elegíveis no período previsto para a aplicação do protocolo *VM protetora Influenza*, o estudo prospectivo foi insuficiente para responder a pergunta inicial. Decidiu-se por realizar uma revisão sistemática de literatura, buscando orientar as melhores práticas em suporte ventilatório para pacientes com SDRA por Influenza.

As revisões sistemáticas e metanálises tem se tornado cada vez mais ferramentas úteis na assistência à saúde, pois fornecem informações para o desenvolvimento de instruções sobre práticas clínicas. O valor de uma revisão sistemática depende como em toda pesquisa do que foi feito, do que foi descoberto, e da clareza do relato das informações, ou seja, do protocolo seguido (MOHER; LIBERATI; TETZLAFF et al., 2009). Um protocolo de revisão sistemática é importante pois permite o planejamento de forma completa, evitando possíveis problemas; permite documentação antes do início da revisão permitindo comparação, replicação dos métodos e julgamento da validade dos métodos planejados; impede decisões tendenciosas sobre os critérios de inclusão e extração dos dados e reduz a duplicidade de esforços (SHAMSEER; MOHER; CLARKE et al., 2015).

O protocolo escolhido para a realização desta revisão sistemática foi o PRISMA-P 2015 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). O PRISMA-P objetiva orientar o desenvolvimento de protocolos de revisões sistemáticas e metanálises que avaliam eficácia terapêutica (SHAMSEER; MOHER; CLARKE et al., 2015). Consiste em um checklist com 17 itens, considerados essenciais e mínimos, divididos em seções com informações administrativas, introdução e métodos (ANEXO 4). O protocolo foi registrado no banco de dados PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), sob o número CRD42020156373.

No presente estudo foi formulada a seguinte pergunta baseada na estratégia PICO (População Intervenção Comparação *Outcome*- desfecho): “A estratégia protetora de ventilação mecânica na SRAG por Influenza é capaz de reduzir o tempo de ventilação mecânica e aumentar a sobrevida?”

Os critérios predefinidos usados para selecionar estudos que abordam a questão norteadora foram: Para a população (P), foram incluídos estudos sobre indivíduos adultos

com diagnóstico de SDRA por Influenza. Para o diagnóstico de SDRA utilizou-se a definição de Berlim (RANIERI; RUBENFELD; THOMPSON et al., 2012) e para o diagnóstico de Influenza, a confirmação etiológica por RT-PCR, teste rápido ou cultura viral. As intervenções (I) incluídas nesta revisão sistemática 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 intervenção de 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 no período de 2009 a 2019. Os critérios de exclusão dos artigos foram: ausência de interface com o objetivo da revisão, pacientes menores de 18 anos, modelos animais, resumos, estudos de caso, editoriais ou revisões de literatura.

A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados PubMed, 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.

Dois revisores com experiência em VM avaliaram os títulos e resumos de forma independente. Os critérios de inclusão dos artigos foram: ensaios clínicos controlados e randomizados, estudos analíticos com grupo controle: coorte retrospectiva, prospectiva ou com controle histórico. Os resumos foram incluídos por consenso de ambos os revisores e caso houvesse divergência, seria analisado por um terceiro revisor. O texto completo de todos os resumos selecionados foi avaliado.

A extração dos dados dos textos completos 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. Os dados foram sistematizados em planilha Excel. 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 (ATKINS; BEST; BRISS, 2004).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Fase retrospectiva

5.1.1. Análise dos dados coletados nos prontuários: características clínicas e evolutivas

Foram identificados 60 prontuários referentes aos pacientes com notificação de SRAG por suspeita de influenza nos anos de 2015, 2016 e 2017, sendo 40 excluídos da análise após verificação dos critérios de exclusão. Os critérios de exclusão e a quantidade excluída em cada critério foram: pacientes menores de 18 anos (24 prontuários); ausência de VM (7 prontuários); uso prévio de VM por período superior há 48 horas à admissão HC/UFTM filial EBSErh (4 prontuários); ausência total de parâmetros do ventilador mecânico (4 prontuários) e ausência da data da intubação orotraqueal (1 prontuário).

Com relação ao sexo, dos 20 prontuários analisados 11(55%) eram de pacientes do sexo masculino e nove (45%) do sexo feminino. A idade média dos pacientes foi de 48 anos (DP: ± 15 anos).

Sobre o desfecho clínico em 28 dias, 16 (80%) dos pacientes foram a óbito e quatro (20%) tiveram alta hospitalar no período. Dos pacientes que foram a óbito, todos apresentaram comorbidades, sendo as mais frequentes hipertensão arterial sistêmica e tabagismo. Comorbidades também foram observadas em dois pacientes que receberam alta (Tabela 2).

Tabela 2: Comorbidades identificadas nos prontuários de 20 pacientes com SRAG por suspeita de Influenza e relação com o desfecho clínico.

Morbidade	SEXO	IDADE	HAS	TBG	OBS	ETL	DAC	EPL	ART	AVE	CAR	CIR	DEP	DM 2	CHR	UDI	ICC	LIN	RET	IRC	LEC	DCH	NC	DESFECHO	
Paciente 1	F	44	X		X																			Alta	
2	F	33		X																					Alta
3	F	34						X					X												Óbito
4	M	60																					X		Óbito
5	F	62																X							Alta
6	M	53	X																			X			Óbito
7	M	41	X	X	X											X									Óbito
8	M	43																					X		Óbito
9	M	46				X						X								X					Óbito
10	M	43		X																					Óbito
11	F	54		X	X																				Óbito
12	M	59	X	X		X			X		X														Óbito
13	M	87	X				X			X							x								Óbito
14	M	30						X														X			Alta
15	M	19			X																				Óbito
16	M	52																					X		Óbito
17	F	43	X											X	X	X									Óbito
18	F	53				X																			Óbito
19	F	35																	X						Óbito
20	F	69												X								X			Óbito

F: feminino; M: masculino; HAS: hipertensão arterial sistêmica; TBG: tabagismo; OBS: obesidade; ; ETL: etilismo DAC: doença arterial coronariana; EPL: epilepsia; ART: artrite; AVE: acidente vascular encefálico; CAR: cardiopatia; CIR: cirrose hepática; DEP: depressão; DM2: diabetes mellitus tipo 2; CHR: Doença de Chron; UDI: usuário de drogas ilícitas; RET: retardo mental; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; LIN: linfoma; RET: retardo mental; IRC: insuficiência renal crônica; LEC: leucemia; DCH: doença de Chagas; NC: não consta.

Em relação à descrição no prontuário de realização do cálculo do peso predito para a programação do volume corrente ideal durante a VM, este foi descrito para oito (40%) pacientes. Ainda assim, apenas quatro (20%) pacientes foram realmente ventilados com volume corrente ideal, com base nos registros de volume corrente utilizado. Não se observou associação entre a taxa de óbito dos pacientes que fizeram ou não cálculo do peso predito (Teste Exato de Fischer $p=0,1022$).

O tempo de internação hospitalar foi de 13,8 dias em média, o tempo médio de internação em UTI 11,5 dias e o tempo médio de VM foi 13,8 dias (Tabela 3). A média de tempo de uso do volume corrente ideal considerando as informações do prontuário nos sete primeiros dias de VM investigados foi de 2,8 dias.

Tabela 3: Tempo médio de ventilação mecânica, internação hospitalar e UTI em dias.

	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio padrão
Tempo ventilação mecânica	13,8	8,5	70	1	15,8
Tempo internação hospitalar	17,3	12,5	70	1	16,5
Tempo internação UTI	11,5	9	29	0	7,3

Sobre a realização da manobra de recrutamento alveolar (MRA) e cálculo de PEEP ideal, estas condutas foram realizadas em sete (35%) pacientes. Não se observa associação entre a realização da MRA e cálculo de PEEP ideal e a evolução para o óbito (Teste Exato de Fischer $p=0,5608$).

Com relação ao uso de $FiO_2 \geq 60\%$ por período superior à 48h durante os sete dias de VM analisados, 17 (85%) o fizeram. Não houve associação entre óbito e recebimento de $FiO_2 \geq 60\%$ por período superior à 48h (Teste Exato de Fischer $p=0,5088$).

5.1.2 Análise das necropsias

Dos 16 casos que evoluíram para o óbito, necropsias foram realizadas em oito indivíduos. A análise das lâminas de tecido pulmonar apresentou, em todos os casos, infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico, intra-alveolar, associado a focos de colapso e hemorragia, edema e formação de membranas hialinas. O infiltrado inflamatório era predominantemente mononuclear e intersticial e estava associado à intensa hemorragia intra-alveolar e hiperplasia de pneumócitos tipo II (Figura 4).

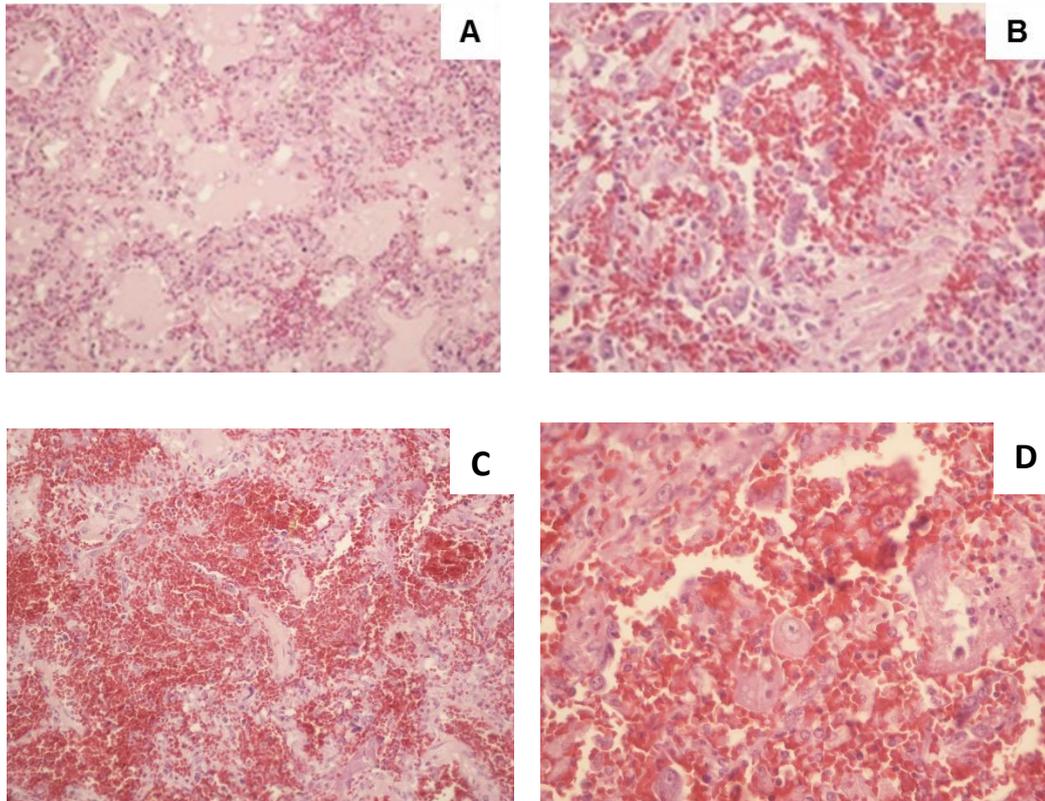


Figura 4: Tecido pulmonar obtido por necropsia evidenciando intenso edema – aumento 20 x (A); hemorragia e hiperplasia de pneumócitos – aumento 40 x (B); hemorragia – aumento 20x (C) e cariomegalia – aumento 40 x (D) em pacientes com infecção respiratória por influenza A H1N1 confirmada.

Ademais, o infiltrado neutrofílico foi observado em 3 casos. Sobre evidências de infecção bacteriana, observamos em quatro casos que havia padrão do infiltrado inflamatório lembrando infecção bacteriana, sem evidências de infecção viral.

Em relação à lesão estrutural decorrente de possível barotrauma, foi um achado difícil de se avaliar, pois em grande parte do pulmão o infiltrado inflamatório era bastante intenso. Apenas um caso observou-se a presença de bolhas subpleurais que poderiam ser secundária a barotrauma.

Por fim, investigando outras doenças de base do pulmão encontramos em um dos casos antracose leve e em outro enfisema juntamente com antracose.

5.2. Fase prospectiva

5.2.1 População elegível para o protocolo *VM protetora Influenza*

Entre janeiro a setembro de 2018, foram atendidos no HC/UFTM filial EBSERh 14 pacientes com SRAG, dos quais 6 necessitaram de suporte ventilatório, um evoluiu à óbito em menos de 24 horas e o outro o termo de consentimento foi recusado. Até julho de 2019, 18 pacientes foram notificados, 6 necessitaram de suporte ventilatório, contudo, não preencheram os critérios de inclusão previamente definidos. Portanto, 4 indivíduos foram submetidos à estratégia protetora definida neste estudo.

5.2.2. Características clínicas, radiológicas e evolutivas dos pacientes submetidos ao protocolo *VM protetora Influenza*

Dos quatro pacientes submetidos ao protocolo, três eram homens e a média de idade foi 62 ± 6 anos. A gravidade inicial da doença avaliada pelo escore APACHE II foi de 19 ± 6 . Todos os pacientes tinham comorbidades, sendo a mais comum hipertensão arterial sistêmica. Todos os pacientes receberam oseltamivir, iniciado entre o 2º e 5º dias após início dos sintomas. A média de duração da VM foi 13 ± 9 dias. Todos os pacientes inseridos no estudo foram classificados como portadores de SRAG e coletaram material para exame específico de influenza (RT-PCR). A confirmação da etiologia ocorreu em dois pacientes, sendo que ambos evoluíram para o óbito ao longo da internação. As características clínicas e evolutivas dos quatro pacientes acompanhados estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4: Características clínicas dos pacientes submetidos ao protocolo de VM protetora

Parâmetros	Paciente 1	Paciente2	Paciente3	Paciente 4
Idade	63	52	65	68
Sexo	M	F	M	M
Comorbidades	HAS, FA crônica, Hipotireoidismo, RTV	HAS, Obesidade	Tabagismo: 15,9 anos-maço	Hipogonadismo hipogonadotrófico, Insuficiência aórtica e tricúspide leve, Esteatose hepática, IRC, Nefrolitíase
PaO₂/FIO₂ inicial	83,8	58,0	192,0	91,4
APACHE II	25	17	9	25
Hemodiálise	Sim	Sim	Não	Não
Infecções secundárias	PNM bacteriana	PNM bacteriana	PNM bacteriana	PNM bacteriana
Vacinação	Não	Não	Não	Sim
Confirmação Influenza	Não	Sim	Não	Sim
Duração da VM (dias)	25	17	6	4
Número de manobras de recrutamento alveolar	3	3	1	3
Corticóides	Sim	Sim	Não	Sim
Antiviral	Oseltamivir	Oseltamivir	Oseltamivir	Oseltamivir
Tempo de início dos sintomas antes do uso do antiviral (dias)	2	5	3	4
Permanência em UTI	26	17	12	5
Permanência hospitalar	61	17	30	5
Desfecho clínico	Alta	Óbito	Alta	Óbito

Observou-se nas imagens pulmonares predominância de opacidades heterogêneas correspondendo a consolidação, extenso acometimento do parênquima pulmonar por padrão de pavimentação em mosaico caracterizado por atenuação em vidro fosco e dano alveolar difuso (Figuras 5-8).

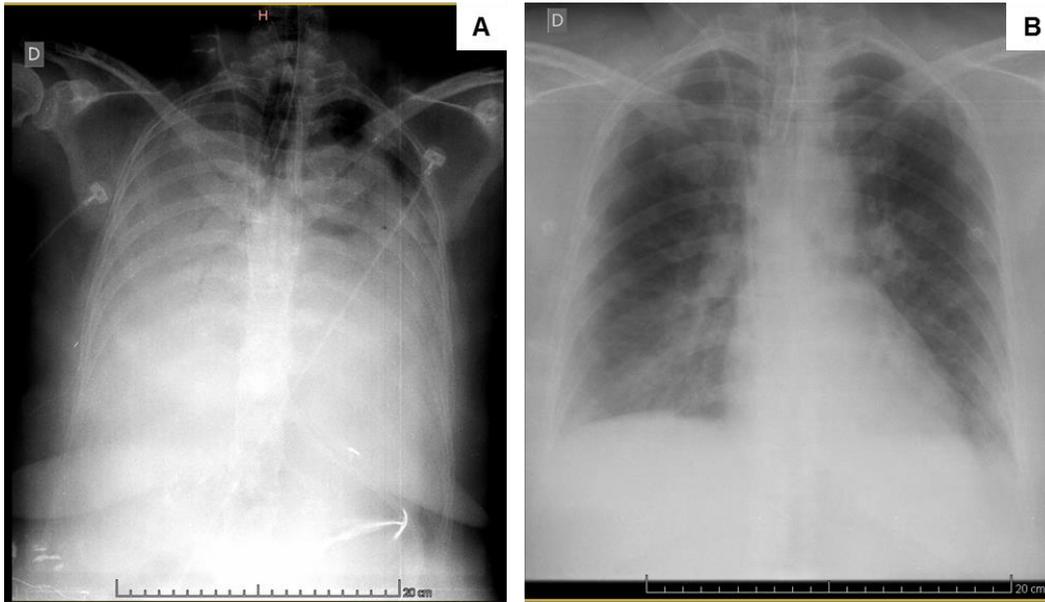


Figura 5: Imagens da paciente 2 que evoluiu à óbito após 17 dias de internação. A: Raio-X tórax inicial (6 dias após início dos sintomas) momento no qual foi iniciado o protocolo de VM protetora, evidenciando áreas consolidativas, com opacificação difusa. B: Raio-X tórax 48 horas após início estratégia evidenciando acentuada melhora, com resolução subtotal das opacificações pulmonares.

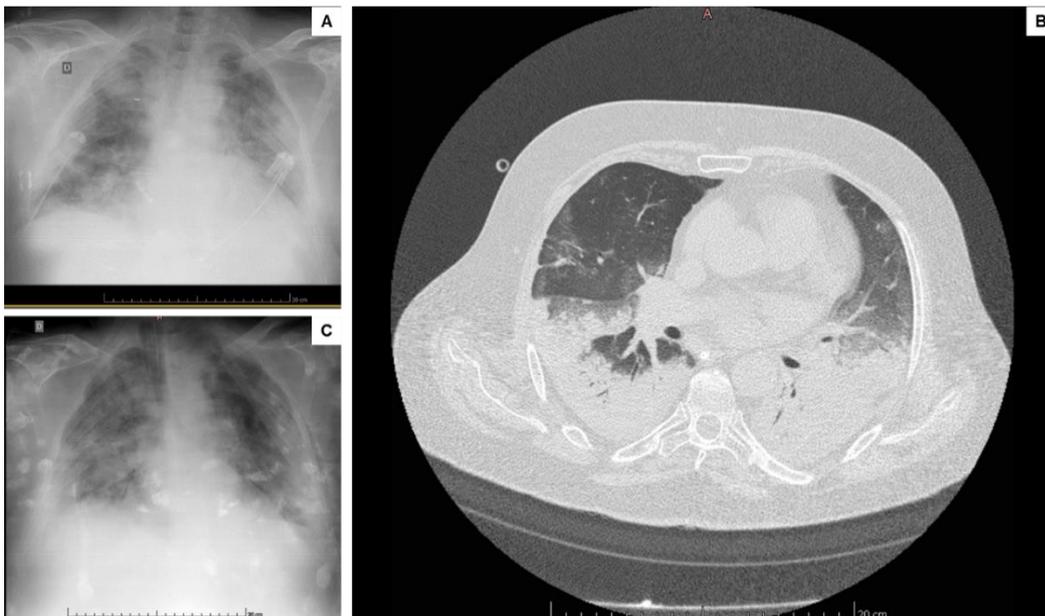


Figura 6: Imagens do paciente 4 que evoluiu à óbito após 5 dias de internação. A: Raio-X tórax inicial (após 4 dias de sintomas) momento no qual foi iniciado o protocolo de VM protetora. B: CT um dia após início estratégia evidenciando extensas consolidações lobares inferiores e de regiões posteriores em lobos superiores relacionadas a processo inflamatório/infeccioso associadas a atenuação em vidro fosco de permeio podendo representar componente de edema além de pequenos nódulos inflamatórios de distribuição bronquiolocêntrica em segmentos apicais, sem obstrução de vias aéreas; C: Raio-X tórax no quinto dia de internação, data do óbito.

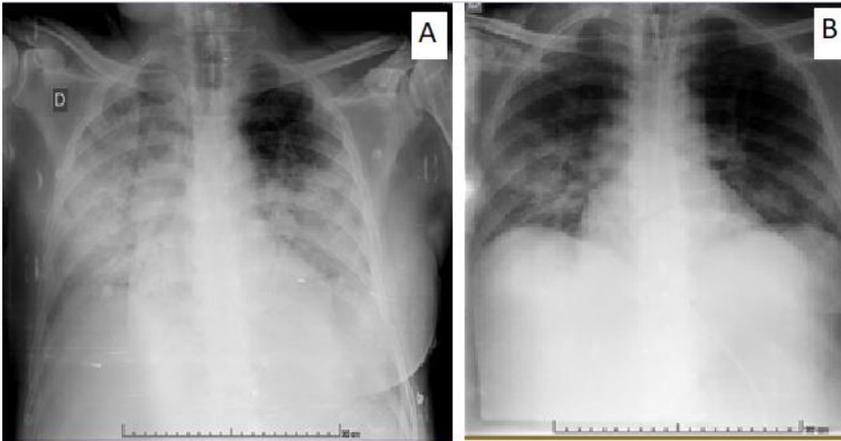


Figura 7: Imagens do paciente 1 que evoluiu para alta hospitalar após 61 dias de internação hospitalar. A: Raio-X tórax 4 dias após início dos sintomas evidenciando consolidações parenquimatosas difusas à direita e no lobo inferior esquerdo. B: Raio-X tórax 4 dias após início da estratégia evidenciando consolidações parenquimatosas basais, mais evidentes à direita.

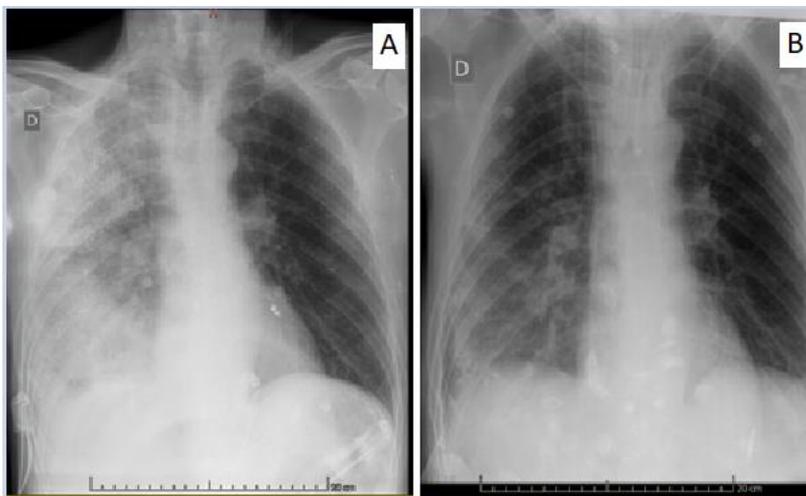


Figura 8: Imagens do paciente 3 que foi extubado no 4º dia de internação. A: Raio-X tórax 5 dias após início dos sintomas evidenciando opacificação do hemitórax direito sem desvio de traqueia e com broncogramas aéreos, correspondendo a consolidação. B: Raio-X tórax 4 dias após início estratégia evidenciando acentuada melhora, com resolução subtotal das opacificações pulmonares, data da extubação.

5.2.3 Avaliação da resposta ventilatória dos pacientes submetidos ao protocolo VM protetora Influenza

Durante a MRA nenhum dos pacientes apresentou alteração hemodinâmica, permitindo que o protocolo fosse cumprido integralmente. A Tabela 5 apresenta o comportamento das variáveis relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PEEP e *driving pressure* (ΔP) antes e duas horas após a aplicação do protocolo.

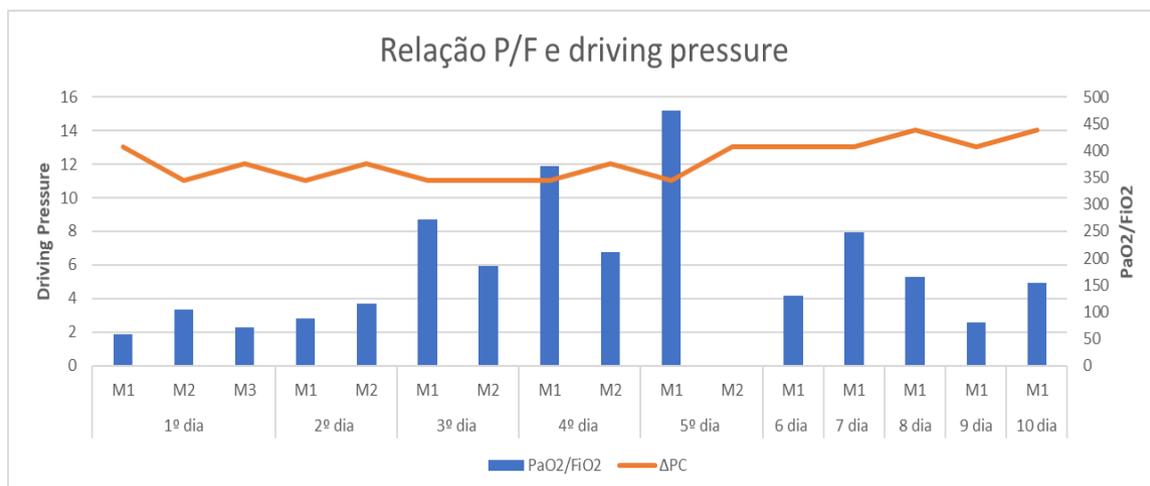
Tabela 5: Valores da relação PaO₂/FiO₂, PEEP e antes e após estratégia protetora de ventilação mecânica.

	Antes da estratégia			2 horas após		
	PaO ₂ /FiO ₂	PEEP	ΔP	PaO ₂ /FiO ₂	PEEP	ΔP
Caso 1	83,8	14	16	154,0	7	14
Caso 2	58,0	16	13	104,0	17	11
Caso 3	192,0	12	9	184,0	5	9
Caso 4	91,4	15	13	151,0	13	13

Três dos quatro pacientes apresentaram um aumento expressivo da relação PaO₂/FiO₂, enquanto o paciente 3 apresentou manutenção desta relação em valores muito próximos.

A PEEP titulada nos casos confirmados de infecção por Influenza foi 13 e 17 cmH₂O. Já nos casos não confirmados, encontramos os valores de 5 e 7 cmH₂O. Além disso, é importante observar que, com exceção do paciente 3, nos outros casos a PEEP titulada foi inferior a ajustada inicialmente.

Em relação à recrutabilidade pulmonar, observamos que em apenas 2 casos foi possível reduzir em 2 cmH₂O a *driving pressure*. Ao longo dos dias, os pacientes 1, 2 e 3 continuaram apresentando melhora da oxigenação. A paciente 2 apresentou melhora acentuada nos primeiros 5 dias, contudo, após extubação acidental houve piora importante (figura 7). Os valores da *driving pressure* foram mantidos dentro dos limites protetores em todos os casos. O número de MRA realizadas por paciente variou entre 1 e 3 ao longo dos 10 dias de acompanhamento.

**Figura 7:** Valores de PaO₂/FiO₂ e *driving pressure* da paciente 2 ao longo dos dez dias de acompanhamento.

Sobre os dados de mecânica pulmonar, houve limitação na coleta destas informações dos casos com evolução satisfatória. O paciente 1, apesar dos esforços para o manejo adequado da sedação, apresentou assincronia durante as coletas, fato que prejudica a análise destes parâmetros. O paciente 3 apresentou boa evolução, sendo colocado em modo ventilatório espontâneo e extubado no quarto dia. Tal fato limitou a coleta destes parâmetros, já que a sedação foi diminuída desde o segundo dia e resultou em presença de esforços respiratórios durante as coletas. Em relação aos valores de complacência estática e dinâmica, os casos que evoluíram à óbito apresentaram valores substancialmente inferiores aos valores de normalidade. A pressão de platô manteve-se dentro dos limites protetores, com exceção da última coleta realizada com o paciente 4 momentos antes da evolução para o óbito. A resistência das vias aéreas manteve-se elevada nos dois casos (Tabela 6). Apesar da melhora da relação PaO₂/FiO₂, a mecânica pulmonar destes pacientes mostrou-se bastante comprometida, fato que pode estar associado à fisiopatogenia da doença e sua evolução para o óbito.

Tabela 6: Medidas de mecânica pulmonar dos pacientes que evoluíram à óbito.

Medidas	Antes Protocolo		24 hs após		48 hs após		72 hs após	
	Paciente 2	Paciente 4	Paciente 2	Paciente 4	Paciente 2	Paciente 4	Paciente 2	Paciente 4
Cest(ml/cmH ₂ O) VR: 60-100	29	25	26	20	30	26	38	21
Cdin((ml/cmH ₂ O) VR: 50-80	23	21	23	24	25	18	31	16
Raw (cmH ₂ O/l/s) VR:2-5	14	19	13	23	17	15	16	16

Legenda: Cest: complacência estática; Cdin: complacência dinâmica; Raw: resistência das vias aéreas; VR: valor de referência.

Fonte: Opasich et al.

5.2.4 Limitações para a aplicação do protocolo e para a coleta de dados

Houve inclusão de pequeno número de pacientes, especialmente pela redução do número de casos com SRAG nos anos de 2017 e 2018 atendidos no HC/UFTM filial EBSERh. Ademais, houve dificuldade de sensibilização das equipes para a coleta da gasometria a cada 12h, como previsto no protocolo. A dificuldade de adesão ao protocolo foi maior na UPS, onde existe grande rotatividade de plantonistas.

Outro aspecto observado foram as intercorrências na VM relacionadas ao banho realizado no período noturno. Houve descrição de dessaturação importante durante o banho e inclusive uma extubação acidental.

5.3. Revisão sistemática

5.3.1 Seleção dos estudos

Considerando os parâmetros definidos nos métodos, as buscas nas bases de dados resultaram em um encontro do total de 408 referências. Após a exclusão de 125 artigos duplicados, 283 títulos foram selecionados por apresentar relevância em relação à pergunta da estratégia PICO definida para esta revisão. Destes 283, foram excluídos 222 títulos, por se tratarem de revisões, abstracts, estudos de caso, editoriais ou ausência de abordagem da temática específica, não preenchendo os critérios mínimos de elegibilidade dos estudos. Desta forma, foram avaliados 61 resumos e, a partir desta análise, 49 foram excluídos também por não preencherem os critérios de elegibilidade. Por fim, foram revistos os textos completos de 12 artigos, sendo 11 excluídos devido ausência de comparação entre estratégias ou ausência de descrição da estratégia ventilatória empregada. O diagrama de fluxo da estratégia de busca, inclusão e exclusão de artigos está detalhado na Figura 8.

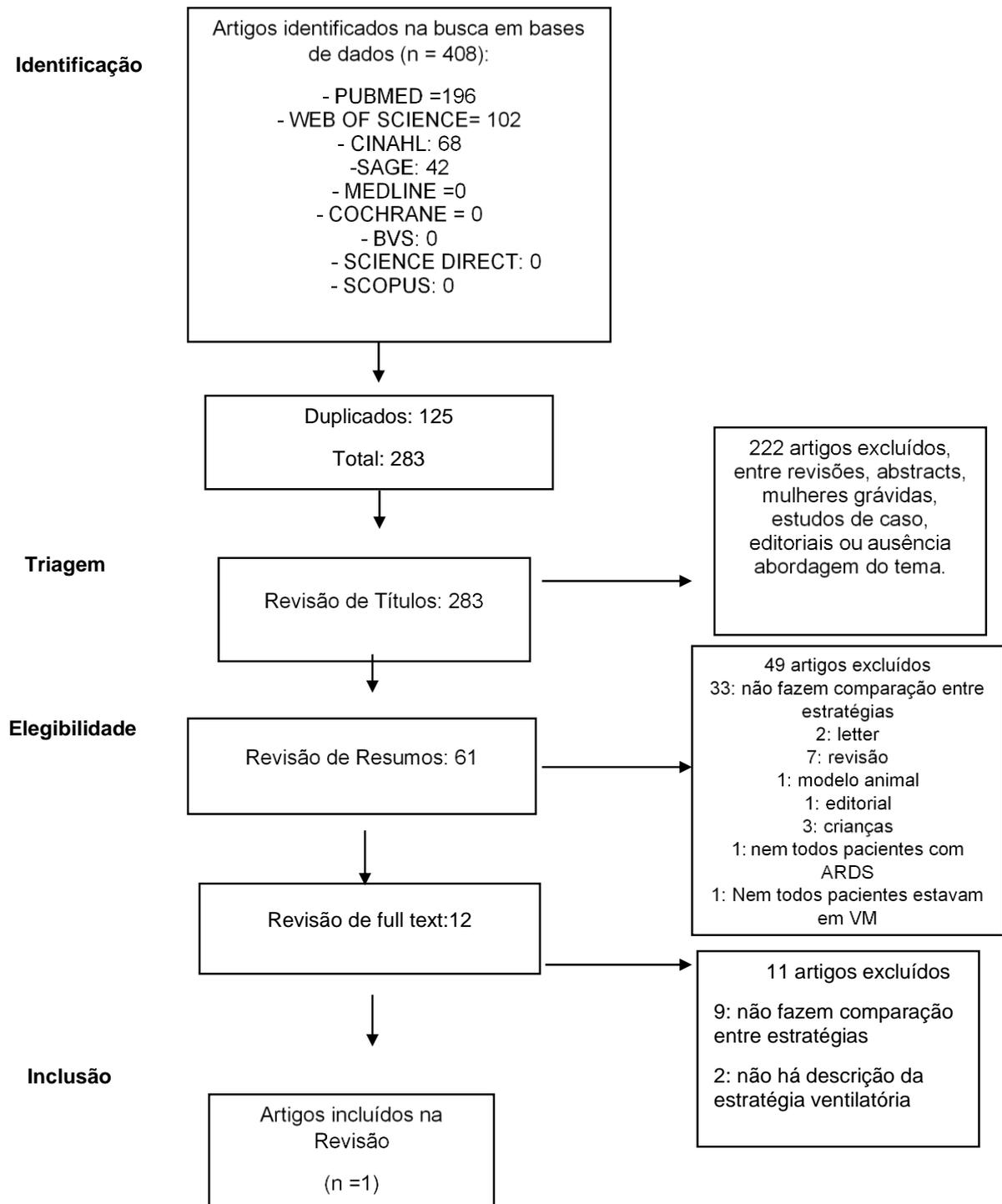


Figura 8: Diagrama de fluxo de inclusão e exclusão dos artigos científicos.

Fonte: 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, v. 6, n. 7, 2009. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

5.3.2 Características do estudo incluído

Apenas um estudo preencheu os critérios de inclusão (OH; LEE; CHOI et al.,2013). Os autores analisaram registros médicos de 104 pacientes que necessitaram de VM para tratar a SDRA causada pela infecção por influenza pandêmica A/H1N1 confirmada em laboratório, e internados em 28 UTIs 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 entre 7,1 e 8,9 mL/kg ou VC maior que 9 mL/kg. O grupo com VC maior que 9 mL/kg mostrou mortalidade na UTI em 28 dias significativamente maior do 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 PaO_2/FIO_2 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, SOFA e estado imunocomprometido 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 na UTI em 28 dias (HR, 1,158; IC, 1,031-1,301; $P = 0,014$). A síntese dos principais dados do estudo está descrita no Quadro 1.

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).

QUADRO 1: Características do estudo incluído na Revisão Sistemática.

5.3.3 Avaliação da qualidade das evidências

No sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation*), a avaliação da qualidade da evidência é realizada para cada desfecho analisado (ATKINS; BEST; BRISS et al., 2004). Na presente revisão sistemática definimos como desfecho primário o tempo de VM e desfecho secundário a sobrevida em 28 dias.

A classificação inicial da qualidade da evidência tem como referência o delineamento metodológico dos estudos incluídos. Como foi incluído apenas um estudo de caráter observacional, a qualidade da evidência já se inicia como baixa.

O risco de viés é maior em estudos observacionais, particularmente em estudos realizados com dados coletados automaticamente, como no estudo incluído em nossa revisão. Neste critério, podemos considerar o risco de viés de publicação como substancial ou fortemente suspeito.

A imprecisão também reduz o nível de evidência, pois o tamanho da amostra é relativamente pequeno. Não há evidência indireta a ser considerada. Sobre a consistência, não se observou diferença entre os subgrupos. Nenhuma das comorbidades diferiram significativamente entre cada um dos grupos de volume corrente, 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 adjuvante para hipoxemia, como posição prona, óxido nítrico inalatório e uso de ECMO, não diferiu entre os diferentes 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, conforme sintetizado na Tabela 7.

Tabela 7: Avaliação da qualidade de evidência pelo sistema GRADE.

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; ($P = 0,001$).

5.3.4 Características dos onze estudos excluídos

A maior parte dos estudos excluídos eram observacionais, retrospectivos e não faziam comparação entre estratégias ventilatórias.

Bonastre et al. (2012) relatam o uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) na insuficiência respiratória aguda refratária por influenza A (H1N1). O uso de ECMO foi indicada em 3,2 % dos pacientes que necessitaram de suporte ventilatório e 44,4 % dos casos tiveram complicações relacionadas ao uso. A sobrevida hospitalar alcançada foi em torno de 50%, e os autores consideram a assistência à ECMO como tratamento de relação custo-eficácia aceitável na Espanha. O estudo foi excluído devido ausência de comparação entre estratégia protetora e por incluir pacientes menores de 18 anos.

Chan et al. (2010) relatam o uso de ECMO em pacientes que desenvolveram a SRAG por influenza A (H1N1). Durante o período do estudo, 120 pacientes necessitaram de suporte ventilatório, dentre os quais 7 receberam ECMO. Deste total, 6 tiveram alta hospitalar e não houve complicações graves diretamente atribuíveis ao uso de ECMO, indicando que as UTIs em Hong Kong são capazes de introduzir com sucesso essa tecnologia. No entanto, a relação custo-benefício dessa estratégia permanece incerta. O estudo foi excluído por ausência de comparação entre estratégias protetoras.

Chan et al. (2018) analisaram registros médicos de pacientes que apresentaram SDRA por Influenza, realizando um coorte entre sobreviventes e não sobreviventes. Demonstraram que o primeiro volume corrente, logo após a intubação, maior que 8 mL/kg de peso predito é um fator de risco independente para aumento da mortalidade em 30 dias na SDRA por influenza. Este estudo foi excluído por ausência de comparação entre estratégias protetoras, já que houve ausência de intencionalidade em avaliar o desfecho clínico relacionado a um determinado volume corrente.

Cianchi et al. (2011) descreveram a experiência do uso de ECMO associada à ventilação mecânica protetora no tratamento da SDRA por influenza A. A taxa de mortalidade observada foi 8,3%, sendo o sangramento a complicação mais importante relacionada ao uso. Concluem que a terapia com ECMO pode ser segura e viável e pode ser levada em consideração como uma opção terapêutica e não apenas como estratégia de resgate para esta população. O estudo foi excluído por ausência de comparação entre estratégias protetoras.

Cornejo et al. (2011) avaliaram os efeitos de um protocolo envolvendo medidas farmacológicas e não farmacológicas para os pacientes com influenza A que necessitaram de suporte ventilatório. As principais estratégias incorporadas na abordagem sistemática foram estratégia protetora de ventilação, ajuste individualizado da PEEP, protocolo de sedoanalgesia, manejo restritivo de fluidos, protocolo de desmame e ventilação por posição prona, além da ECMO como terapia de resgate. Após a implantação, foi observada menor mortalidade em relação a populações comparáveis por outros autores, no entanto sem grupo controle comparativo. O estudo foi excluído pois relatam apenas a experiência com o uso do protocolo e ausência de comparação entre estratégias ventilatórias.

Davies et al. (2009) realizaram um estudo envolvendo pacientes com SDRA associada à influenza A (H1N1) de 2009 tratados com ECMO. Relatam que os pacientes tratados com ECMO eram frequentemente adultos jovens com hipoxemia grave e a mortalidade observada foi de 21%. Foi excluído pela ausência de descrição da estratégia ventilatória utilizada para os pacientes sem ECMO e pela inclusão de pacientes pediátricos.

Funk et al. (2013) compararam as características clínicas, tratamento e desfecho entre os pacientes com H1N1 que receberam óxido nítrico inalatório com um grupo que não recebeu. Relataram, após a administração do óxido nítrico, melhora significativa e sustentada na oxigenação ao longo dos sete dias de estudo. Houve duas mortes no grupo óxido nítrico (n = 9) vs dez óbitos no grupo controle (n = 94), 22% e 11%, respectivamente. O estudo foi excluído pois não relata a estratégia ventilatória do grupo sem óxido nítrico.

Hou et al. (2012) investigaram o uso de ECMO para o tratamento da SDRA associada à influenza A (H1N1). Foram incluídos nove pacientes, sendo que quatro (44,4%) faleceram durante a ECMO. Os autores concluem que o uso desta estratégia em pacientes gravemente enfermos com SDRA relacionada à influenza A (H1N1) é viável e eficaz em centros especializados. Porém, é um tratamento tecnicamente exigente, onde a seleção cuidadosa de pacientes é crucial. O estudo foi excluído pois não há comparação entre estratégias protetoras.

Jog et al. (2013) realizaram uma coorte retrospectiva em grupos de pacientes com SDRA por influenza 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. O aumento da mortalidade com o maior tempo de ventilação convencional pode estar relacionado ao uso de altos volumes correntes ($9,30 \pm 2,20$ ml / kg de peso corporal predito) nesse período. O motivo da exclusão foi a ausência de comparação entre estratégias protetoras.

Pham et al. (2013) investigaram 123 pacientes admitidos por SDRA associada à influenza A (H1N1) que utilizaram ECMO. Analisaram fatores associados ao desfecho óbito na UTI e o benefício potencial do uso da estratégia nesta população. Quarenta e quatro pacientes (36%; intervalo de confiança de 95% [IC], 27-44%) faleceram na UTI e 65 (53%) pacientes tiveram uma ou mais complicações relacionadas à ECMO. Não houve diferença na sobrevida da UTI quando comparado com o tratamento convencional em pacientes pareados com gravidade semelhante. O estudo foi excluído pois não há descrição da estratégia ventilatória utilizada para os pacientes sem ECMO.

Riscili et al. (2011) realizaram o primeiro estudo analisando pacientes que desenvolveram SDRA por influenza A (H1N1) comparado a um grupo com SDRA não-H1N1 por lesão pulmonar direta. Seus 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. Essa diferença na gravidade da lesão pulmonar é comprovada por vários estudos patológicos ou de autópsia que demonstraram danos alveolares difusos muito graves em pacientes com H1N1 (BAUTISTA; CHOTPITAYASUNONDH; GAO et al., 2010; VAN; DEN; LEIJTEN et al., 2010).

A síntese dos estudos e os motivos para exclusão está exposta no Quadro 2.

Quadro 2: Características dos estudos excluídos da Revisão Sistemática.

Autor Ano País	Design de estudo	População	Comparação	Resultados	Conclusão	Motivo da exclusão
Bonastre et al, 2012, Espanha	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 sobrevivência hospitalar alcançada com o uso da ECMO permite que seja considerada uma possível técnica de resgate nesses pacientes.	Não há comparação entre estratégia protetora. Inclui pacientes menores de 18 anos.
Chan et al, 2010, Hong Kong	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 entre estratégia protetora.
Chan et al, 2018, Taiwan	Estudo observacional, retrospectivo.	N: 263 Diagnóstico de influenza A	Coorte em grupos de sobreviventes e não	Mortalidade em 30 dias: 23,2%.	O primeiro VC maior que 8 mL/kg de peso predito é	Não há comparação entre

		<p>(H1N1) confirmado e SDRA e necessidade de VM.</p> <p>Idade: 59.8 +- 14.6 (anos).</p> <p>Gênero: 66,1% sexo masculino.</p> <p>Comorbidades prevalentes: diabetes tipo II (28,9%) e malignidade (13,3%).</p>	sobreviventes com base na mortalidade em 30 dias.	<p>VC médio nos 3 primeiros dias após intubação: maior 8 mL/kg de peso corporal predito.</p> <p>VC > 8 mL/kg de peso predito aumentou a mortalidade em 30 dias.</p>	um fator de risco independente para mortalidade na infecção complicada por influenza por SDRA.	estratégia protetora.
Cianchi et al, 2011, Itália	Estudo observacional retrospectivo	<p>N: 12</p> <p>Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado e necessidade de VM</p> <p>ECMO: 7 Estratégia protetora: 5</p> <p>Coinfecção e comorbidades: apenas nos pacientes com ECMO.</p>	Não há	<p>Nenhuma complicação importante ocorreu durante uso da ECMO.</p> <p>Mortalidade: 8,3%.</p> <p>O uso rotineiro do ultra som pulmonar limitou o número de exames radiológicos e diminuiu a necessidade de transporte, evitando a desconexão transitória do ventilador.</p>	<p>Uso da ECMO foi seguro e viável.</p> <p>O ultra-som pulmonar é um meio eficaz para a avaliação diária de pacientes com SDRA.</p>	Não há comparação entre estratégia protetora.
Cornejo, 2011, Chile	Estudo observacional, prospectivo.	<p>N: 19</p> <p>Idade: 41 ± 13 anos.</p> <p>APACHE II: 16±7 SOFA: 8±4.</p> <p>Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado e necessidade de VM.</p> <p>Tempo entre início dos sintomas e início do tratamento antiviral: 5,1 ± 2,6 dias.</p>	Não há	<p>PaO₂/FiO₂ ≤ 200 antes da VM: 100% pacientes.</p> <p>SDRA: 16 pacientes.</p> <p>Terapia de resgate com posição prona: 10 e ECMO: 2 (um paciente exigiu as duas terapias).</p> <p>Tempo VM: 16 ± 13 dias.</p> <p>Tempo de permanência UTI e hospitalar: 18 ± 12 e 28 ± 17 dias, respectivamente.</p> <p>Mortalidade: 21%.</p>	<p>Hipoxemia grave e alta taxa de terapias de resgate foram observadas.</p> <p>Mortalidade menor que a relatada anteriormente em populações comparáveis, o que pode estar relacionado ao uso de uma abordagem sistemática para estratégias</p>	Não há comparação com a estratégia protetora.

		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 ECMO como terapia de resgate.			terapêuticas ventilatórias e não ventilatórias.	
Davies et al, 2009, Austrália e Nova Zelândia	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. Gênero: 50% masculino. Comorbidades prevalentes: obesidade, asma e diabetes.	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.

Funk et al, 2013, Canadá	Estudo observacional, retrospectivo.	<p>N: 94</p> <p>Óxido nítrico inalatório: 9</p> <p>Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRA.</p> <p>Idade do grupo óxido nítrico: 24.7 (8.8).</p> <p>Gênero: 66% feminino.</p> <p>IMC: 35.3 (7.4)</p> <p>APACHE II: 21.9 (7.6).</p>	Compara pacientes que receberam NO com aqueles que não receberam NO.	<p>Houve melhora significativa e sustentada na relação PaO₂/FIO₂ e PaO₂.</p> <p>Não melhorou as trocas gasosas o suficiente para permitir a remoção precoce da VM.</p> <p>Não houve diferença na mortalidade nos pacientes que receberam óxido nítrico.</p>	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	Estudo prospectivo.	<p>N: 9</p> <p>Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRA em uso de ECMO.</p> <p>Gênero: 44,4 % feminino.</p> <p>Idade: média 31,2 anos.</p> <p>Todas tinham histórico de gravidez recente ou puerpério.</p>	Não há.	<p>Tempo ECMO: 436.6 ± 652.1 h (67.0–2160.0).</p> <p>Após 1 ano de seguimento, 5 pacientes (55,7%) foram desmamados da ECMO.</p> <p>5 pacientes (55,7%) sobreviveram até alta hospitalar.</p> <p>4 pacientes (44,4%) evoluíram à óbito durante a ECMO.</p> <p>Tempo de internação UTI e hospitalar: 4-204 dias (mediana, 32) e 4-234 dias (mediana, 38), respectivamente.</p> <p>Não houve diferença significativa entre sobreviventes e não sobreviventes nos parâmetros rastreados.</p>	<p>O uso da ECMO em pacientes críticos com SDRA relacionada à influenza A (H1N1) foi viável e eficaz.</p> <p>Porém, é um tratamento tecnicamente exigente.</p> <p>O sucesso depende da seleção cuidadosa dos pacientes.</p>	<p>Não há comparação com a estratégia protetora.</p> <p>Inclui pacientes menores de 18 anos.</p>

Jog et al, 2013, India	Estudo coorte retrospectivo	<p>N: 19.</p> <p>Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRA, em uso de ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF).</p> <p>Idade: 30,21 ± 9,60 anos.</p> <p>APACHE II: 13,25 ± 1,90,</p>	Coorte em grupos de sobreviventes e não sobreviventes	<p>Sobreviveram: 52%.</p> <p>Melhora significativa na PaO₂/FiO₂ 24h após o início da VOAF (77,89 ± 32,50 vs. 121,78 ± 37,94, p = 0,005) em toda a coorte.</p> <p>A aplicação precoce da VOAF foi o único preditor independente de sobrevida significativo (p = 0,045).</p> <p>A razão de chances de sobrevivência foi de 7,05 (IC 95%, 1,04–47,78) para todos os dias de ventilação convencional reduzida.</p>	Limitar a duração da ventilação controlada com altos volumes antes da VOAF pode conferir um benefício ao impedir a lesão pulmonar induzida por ventilador nesses pacientes.	Não há comparação com a estratégia protetora.
Pham et al, 2013, França	Estudo coorte prospectivo	<p>N: 123</p> <p>Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRA em uso de ECMO.</p> <p>Idade: média 42 anos.</p> <p>Gênero: 50% masculino.</p> <p>76% tinham fatores de risco para complicações: Gravidez ou pós-parto 15%, IMC 30,5 (8,5) kg/m².</p> <p>Infecção bacteriana concomitante: 23%.</p> <p>Choque séptico: 49%.</p>	Coorte entre pacientes com ECMO e sem ECMO.	<p>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%).</p> <p>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.</p> <p>Complicações relacionadas à ECMO: 65 (53%).</p>	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	Estudo retrospectivo	N: 82 Diagnóstico de SDRA. Diagnóstico 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 VM logo após o início dos sintomas. Apresentaram pior gravidade e oxigenação. Necessitaram de altos níveis de PEEP e terapias de resgate. Os escores de lesão pulmonar (LIS) foram significativamente piores em pacientes com SDRA associada ao H1N1.	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 falência de múltiplos órgãos associada.	Não há comparação com a estratégia protetora.
-------------------------------------	----------------------	--	--	--	--	---

5.4 ARTIGOS

Após a finalização das coletas de dados e da revisão sistemática, escrevemos dois artigos, sendo que um deles foi aceito para publicação (ANEXO 7) e o outro foi submetido e aguarda avaliação (ANEXO 8).

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O vírus influenza A é importante causa de doença respiratória aguda, podendo resultar em grave insuficiência respiratória e necessidade de suporte ventilatório (THOMAS; MANI; PHILIP et al., 2017). Ao mesmo tempo, estudos comprovam que a VM pode piorar a lesão pulmonar pré-existente ou ainda induzir injúria pulmonar por si só (LIU X et al, 2013). Tal lesão pode ocorrer durante a hiperdistensão alveolar e abertura e colapso alveolar cíclico, que além de provocarem lesão por estresse físico, causam, por mecanotransdução, a conversão do estímulo mecânico em atividade biomolecular, resultando no disparo de uma série de mediadores inflamatórios e infiltração neutrofílica (MURPHY DB et al, 2000). Esses eventos, em última instância, levam à disfunção de múltiplos órgãos e óbito (MURPHY; GREGG; TREMBLAY et al., 2000; SLUTSKY; TREMBLAY, 1998).

O enfoque principal da fase retrospectiva deste estudo foi identificar elementos associados ao papel potencialmente lesivo ou não da VM em pacientes com quadro de insuficiência respiratória por influenza. Na revisão de prontuários, foi possível verificar que a estratégia de VM encontrada durante os primeiros 7 dias foi caracterizada pela utilização de altos volumes correntes e altos valores de fração inspirada de oxigênio. Desde 1783, estudos experimentais comprovaram os efeitos deletérios do uso de altas concentrações de oxigênio. Ademais, nas décadas de 1950 e 1960 esses estudos ganharam força e seus resultados foram consistentes com inúmeros outros estudos do século XIX e início do século XX. Pesquisas experimentais descobriram um aumento rápido da toxicidade à medida que a FIO₂ aumentou acima de 0,6 (KALLET; MATTHAY, 2013). Da mesma forma, a combinação de altos volumes correntes e hiperóxia, causa reduções significativamente maiores na complacência pulmonar, aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, disfunção mais acentuada do surfactante pulmonar e expressão aumentada de mediadores pró-inflamatórios. Estudos também evidenciaram indução relativamente rápida de lesão pulmonar aguda quando ocorre a combinação entre altos volumes e hiperóxia (LIU Y-Y et al. 2009; LI L-F et al, 2007). Em 85% dos prontuários analisados, observou-se FiO₂ ≥ 60% por período superior à 48h durante os sete primeiros dias de VM analisados e apenas 20 % dos pacientes foram ventilados de acordo com o volume corrente ideal, achado que pode ter contribuído para o desfecho óbito em 80% dos casos. Ademais, nas avaliações das necropsias, observou-se infiltração neutrofílica em 37,5% dos casos, achado que pode ser resultado de hiperdistensão e colapso causados por grandes volumes e altas pressões inspiratórias. A força estatística das análises de prontuários foi prejudicada pelo pequeno número de prontuários analisados.

Biatto et al (2010), Cornejo et al. (2011) e Venkategowda et al. (2016) demonstraram que a estratégia de VM protetora com baixos volumes correntes tem diminuído a mortalidade em pacientes com SDRA decorrente da infecção por H1N1. Ademais, altos níveis de PEEP e MRA têm sido utilizados para melhorar a oxigenação, abrindo alvéolos colapsados e permitindo a distribuição mais homogênea da ventilação (BIATTO; COSTA; PASTORE et al., 2010; CORNEJO; TOBAR; DIAZ et al., 2011; ROLF, D. H.; CHRISTOPHER J.F.; ROCHESTER, 2010), desde que considerada a recrutabilidade individual do pulmão. Ao analisar a recrutabilidade na fase prospectiva do presente estudo, foi observado que em nenhum dos casos foi possível reduzir em 3 cmH₂O a *driving pressure*, valor definido como referência para responsividade ao recrutamento. Uma possível explicação para esse achado é que os pacientes antes do início do protocolo já apresentavam valores seguros de *driving pressure*. Existem evidências de que pacientes com valores elevados *driving pressure* são os que mais respondem a estratégias protetoras (ZAMPIERI; COSTA; CARVALHO, et al., 2019). Ainda assim, foi verificada melhora inicial na oxigenação na maioria dos pacientes avaliados.

A PEEP ideal encontrada nos casos confirmados foi relativamente mais elevada, entre 13-17 cmH₂O, o que corrobora achados da literatura. Kumar et al (2009) em um estudo observacional prospectivo no Canadá, descreveram as características clínicas, tratamento e resultados de 168 pacientes com infecção por influenza A (H1N1). Observaram que aproximadamente um terço dos pacientes nesta coorte necessitaram de suporte ventilatório incluindo altos níveis de PEEP, com média superior a 10 cm H₂O nas duas primeiras semanas de ventilação mecânica, sendo a média e o desvio padrão de PEEP 9.6 (3.8) entre os sobreviventes e 10.5 (4.7) entre os não sobreviventes (KUMAR; ZARYCHANSKI; PINTO et al., 2009). Liu et al (2013) realizaram um estudo prospectivo com 84 pacientes que apresentaram SDRA associado a infecção pelo vírus influenza A H1N1 na China para investigar a eficácia da MRA associada a altos níveis de PEEP. A PEEP média inicial e o desvio padrão entre os respondedores e não respondedores à manobra foi de 8.6 (3.4) e 11.3 (4.2), respectivamente. Seus resultados mostraram benefícios no desfecho clínico com o uso de níveis mais elevados de PEEP (LIU; MA; QU et al., 2013). Cornejo et al (2011) realizaram um estudo prospectivo e observacional envolvendo 19 pacientes com infecção confirmada por influenza A H1N1 que necessitaram de suporte ventilatório. Observou-se nos pacientes com pulmão potencialmente recrutável, avaliado por tomografia computadorizada, altos níveis de PEEP (14-18 cmH₂O), corroborando com nossos achados (CORNEJO; TOBAR; DIAZ et al., 2011). Nassar et al (2010) descreveram a apresentação clínica e evolução dos pacientes admitidos com diagnóstico de SDRA por influenza no Brasil e observaram uso de altos níveis de PEEP

(mediana de 16, IIQ 10-25cmH₂O). Esses dados refletem a presença da hipoxemia grave nesta população e, portanto, altos níveis de PEEP são habitualmente necessários (NASSAR; ROMERO; LLANOS et al., 2010). Contudo, o uso da PEEP deve ser individualizado, levando-se em consideração a recrutabilidade individual do pulmão.

Ambos os pacientes que evoluíram para o óbito apresentavam infecção confirmada por influenza. A confirmação do diagnóstico etiológico em SRAG envolve diferentes contextos. Dados de boletins epidemiológicos do ministério da saúde apontam que até a semana 49 de 2019 foram notificados 39.190 casos de SRAG, sendo 81,8% (32.048/39.190) com amostra processada e com resultados inseridos no sistema. Destas, 17,8% (5.714/ 32.048) foram classificadas como SRAG por influenza e 23,6% (7.556/32.048) como outros vírus respiratórios. Dentre os casos de influenza 59,5% (3.399/5.714) eram influenza A(H1N1) pdm09, 13,5% (772/5.714) influenza A não subtipado, 12,1% (694/5.714) influenza B e 14,9% (849/5.714) influenza A (H3N2). Em nossos casos, um deles foi confirmado com influenza A não subtipado e outro com influenza A (H1N1) (Brasil, Boletim Epidemiológico Influenza, dezembro,2019). Contudo, não podemos de fato excluir que os pacientes não confirmados não tiveram realmente a infecção pelo vírus influenza, pois sabemos que os testes possuem limitações que podem interferir nos resultados.

A coleta de amostras do trato respiratório para o diagnóstico do vírus influenza deve procurar maximizar a coleta de células epiteliais infectadas pelo vírus. Aspirados de nasofaringes têm um maior teor celular e são superiores aos *swabs* de nasofaringe em relação ao isolamento do vírus influenza. Os *swabs* e as lavagens de garganta são de uso limitado, uma vez que a maior parte das células capturadas por meio desta técnica é do epitélio escamoso, porém, podem ser utilizados como alternativa na impossibilidade de utilizar a técnica de aspirado de nasofaringe (Brasil, Boletim Epidemiológico Influenza, dezembro,2019). Em nossos casos as amostras foram coletas através de *swabs*. A sensibilidade e especificidade de um teste também é influenciada pela especificidade dos reagentes, experiência técnica do profissional que realiza o exame, laboratório que aplica determinada técnica, tipo de teste e/ou tipo de espécime analisado (MELLO WA, 2010). O teste coletado no HC-UFTM-filial EBSEH é transportado para um laboratório de referência estadual, e o método utilizado é a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), que demonstrou ter sensibilidade e especificidade próximas a 100%, superiores à cultura viral e detecção rápida de antígenos (CHU; ENGLUND; HUANG, D. et al., 2015; MELLO WA, 2010).

A presença de comorbidades é reconhecida como fator de risco de desfecho grave nos pacientes com influenza, estando presentes em todos os pacientes do nosso estudo prospectivo.

Estudos comprovaram que “qualquer fator de risco” está associado a um aumento de mortalidade (MERTZ; KIM; JOHNSTONE et al., 2013). Uma revisão sistemática e metanálise realizada a pedido da OMS em 2018 incluiu 234 estudos para revisão e 198 na metanálise e confirmou a associação entre influenza e riscos de desfechos graves para os pacientes com neoplasias (pRR 1.81; 1.35-2.23; $I^2 = 83.4\%$; $n = 33$), condições imunossupressoras (pRR 1.51; 1.23-1.85; $I^2 = 89.3\%$; $n = 63$), condições renais (pRR 1.74; 1.45-2.09; $I^2 = 80.6\%$; $n = 48$), condições cardíacas (pRR 1.91; 1.64-2.24; $I^2 = 90.9\%$; $n = 77$), condições pulmonares (1.53; 1.33-1.76; $I^2 = 89.0\%$; $n = 84$), tabagismo (pRR 1.46; 1.25-1.69; $I^2 = 62.4\%$; $n = 30$) ou tuberculose pulmonar (pRR 3.22 (1.98, 5.26; $I^2 = 16.4\%$; $n = 5$) (COLEMAN; FADEL; FITZPATRICK et al., 2018). As comorbidades mais frequentes apresentadas pelos pacientes que evoluíram a óbito na análise retrospectiva foram HAS e tabagismo. Na análise prospectiva os pacientes apresentaram HAS, obesidade, hipogonadismo hipogonadotrófico, insuficiência aórtica e tricúspide leve, esteatose hepática e insuficiência renal crônica, o que corrobora com os riscos de desfecho grave apresentados na literatura.

Um fator considerado protetor para redução da gravidade evolutiva da doença é o início precoce do tratamento com antiviral, em até 48 horas (LING; CHOW; LYE et al., 2010; MILLER; RAMBACHAN; HUBBARD et al., 2013). Os inibidores da neuraminidase podem melhorar a sobrevida dos pacientes que desenvolvem a SRAG, impedindo a liberação de partículas virais da progênie das células hospedeiras infectadas e, portanto, diminuindo as cargas virais e também impedindo o derramamento viral (LING; CHOW; LYE et al., 2010; CHENG; CHEN; CHOU et al., 2018). Embora o tratamento em até 48 horas de início dos sintomas proporcione maior benefício, existem algumas evidências de melhora da sobrevida para os pacientes que iniciaram o tratamento até 5 dias após o início dos sintomas (LOUIE; YANG; ACOSTA et al., 2012). Apesar da reduzida casuística, nos chamou atenção que os pacientes com evolução fatal do nosso estudo o tratamento foi tardio entre 4 e 5 dias após o início dos sintomas.

Durante o período de aplicação do protocolo *VM protetora Influenza*, e considerando o tempo para obtenção da casuística, vislumbramos a impossibilidade de avaliarmos um número significativo de pacientes no período disponível para a coleta de dados. Nossa primeira impressão foi que o protocolo *VM protetora Influenza* havia auxiliado efetivamente na troca gasosa dos pacientes, mas, como os mesmos possuem diversos processos patológicos concomitantes, apenas uma casuística maior seria capaz de tirar o efeito do acaso da nossa avaliação. A partir deste momento, optamos por fazer uma revisão sistemática da literatura. Nossa revisão inicial considerou publicações relacionadas a protocolos de VM protetora e seus

efeitos. Para a revisão sistemática, construímos uma pergunta que permitisse extrair da literatura a informação mais objetiva sobre a efetividade da estratégia de ventilação mecânica com baixo volume corrente comparada com quaisquer outras estratégias ventilatórias para pacientes com SDRA por influenza nos desfechos: tempo de VM e sobrevida em 28 dias.

Para a revisão sistemática 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 preencheu os critérios de inclusão definidos, adotados para garantir a robustez da evidência científica. Na busca, não foi encontrado nenhum estudo experimental, apenas um estudo observacional retrospectivo que abordava os aspectos definidos por nós na estratégia PICO.

Na literatura, de forma geral, os resultados clínicos favoráveis dos efeitos da redução do VC na SDRA estão bem definidos (AMATO; BARBAS; MEDEIROS et al., 1998; BROWER; MATTHAY; MORRIS et al., 2000). Porém, no caso da SDRA por etiologias virais não há evidências robustas de que essa intervenção terapêutica consiga reduzir a mortalidade nestes indivíduos (RAMSEY; FUNK; MILLER, et al., 2010). Dominguez-Cherit et al (2009), em um estudo observacional retrospectivo analisando 58 pacientes no México durante a pandemia de H1N1 ocorrida em 2009, relataram não haver diferenças entre VC ou estratégias ventilatórias entre os sobreviventes ou não sobreviventes (média, 8,97 vs 7,8 mL / kg; P = 0,190) (DOMÍNGUEZ-CHERIT; LAPINSKY; MACIAS et al., 2009). Além disso, Kumar et al (2009) também relataram não haver diferença significativa no VC de acordo com o peso corporal predito entre sobreviventes e não sobreviventes que tiveram infecção pandêmica por influenza A / H1N1 (média, 9,2 vs 8,6 mL / kg; P = 0,360) KUMAR; ZARYCHANSKI; PINTO et al., 2009)

O estudo incluído na nossa revisão sistemática analisou 104 pacientes na Coreia, descrevendo os efeitos da VM 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. Os autores concluíram que o uso de baixos volumes trouxe benefícios para os pacientes com SDRA de etiologia viral, 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 (OH; LEE; CHOI et al.,2013)

Corroborando com estes achados, Chan et al (2018) em um estudo retrospectivo realizado em Taiwan envolvendo 263 pacientes com infecção confirmada por influenza, comprovaram que VC inicial após a intubação maior que 8 mL/kg de peso predito é um fator de risco independente para mortalidade na SDRA por influenza. Um aumento de 1 ml/kg de

peso predito nos primeiros três dias de intubação esteve relacionado à 26% de aumento da mortalidade. Os autores ressaltam a importância do uso da estratégia protetora com limitação do VC para a melhora da sobrevivência destes pacientes, especialmente nos primeiros dias do suporte ventilatório (CHAN; CHAO; LIANG et al., 2018).

Ao analisar estes estudos entende-se a importância do reconhecimento imediato da SDRA secundária à infecção por influenza quando o paciente é admitido na UTI. 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 (RISCILI; ANDERSON; PRESCOTT et al., 2011). Essa diferença na gravidade da lesão pulmonar é comprovada por vários estudos histopatológicos e de autópsia que demonstraram danos alveolares difusos e hemorragia alveolar muito importante em pacientes com H1N1 (RISCILI; ANDERSON; PRESCOTT et al., 2011). Em virtude do grave comprometimento pulmonar, terapias de resgate são frequentemente necessárias, entre elas a MRA, 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 (BIATTO; COSTA; PASTORE et al., 2010; ROLF; CHRISTOPHER; ROCHESTER, 2010). 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, preferencialmente com menos de 72 horas, para que as MRA e a manutenção da abertura alveolar com PEEP suficiente sejam eficazes. Os benefícios em relação à redução do tempo de VM e redução de mortalidade ainda não estão claros na literatura (ZAMPIERI; COSTA; CARVALHO et al., 2019; CHAN; CHAO; LIANG et al., 2018; ROSA; RUTZEN; MADEIRA et al., 2015). Nenhum estudo levantado avaliou o uso da MRA comparado a outras estratégias nos pacientes com SDRA por influenza.

A ECMO foi outra estratégia utilizada como terapia de resgate na SDRA por H1N1 durante a pandemia de 2009 (HOU, X.; GUO, L.; ZHAN et al., 2012). 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. Promove oxigenação e remoção de gás carbônico diretamente do sangue (SILVA; CAEIRO; FERNANDES et al., 2017). Sobre o uso da ECMO para a SDRA por influenza, a literatura apresenta baixo nível de evidência, com resultados divergentes, conforme relatado nos estudos desta revisão (BONASTRE; SUBERVIOLA; POZO et al., 2012; CHAN.; LEE; LAM et al., 2010; CIANCHI, G; BONIZZOLI, M; PASQUINI et al., 2011; DAVIES; JONES; BAILEY

et al., 2009; HOU; GUO; ZHAN et al, 2012; PHAM; COMBES; ROZE et al, 2013). Alguns concluíram que a relação custo-benefício ainda permanece incerta, sem diferenças na sobrevida da UTI quando comparado ao tratamento convencional em pacientes pareados com gravidade semelhante (CHAN; LEE; LAM et al., 2010; PHAM; COMBES; ROZE et al., 2013). Porém, outros demonstraram que a sobrevida hospitalar alcançada com o uso da ECMO permite que esta seja considerada uma possível técnica de resgate, sendo seu uso considerado seguro e eficaz (BONASTRE; SUBERVIOLA; POZO et al.,2012 ; CIANCHI; BONIZZOLI; PASQUINI et al., 2011; HOU; GUO; ZHAN et al, 2012).

A ECMO é uma técnica invasiva e complexa. Sua disponibilidade é geralmente restrita a hospitais terciários com recursos tecnológicos e de pessoal adequados ((BONASTRE; SUBERVIOLA; POZO et al.,2012). O estudo CESAR trial (2009) comparou o tratamento convencional com a ECMO em pacientes com SDRA grave e refratária que não incluíram pacientes com influenza A (H1N1) mostrou que os custos de atendimento do grupo tratado com ECMO dobraram em relação ao tratamento convencional (PEEK; MUGFORD; TIRUVOIPATI et al., 2009). Dados fornecidos por um hospital espanhol estimam que o custo de consumíveis de ECMO (bomba, oxigenador e circuito) por um período aproximado de 15 dias de suporte respiratório e/ou circulatório custam entre 300-565 euros por dia, dependendo do modelo de ECMO utilizado (BONASTRE; SUBERVIOLA; POZO et al.,2012). Portanto, no Brasil, não parece promissor considerar a assistência à ECMO como tratamento e relação custo-benefício aceitável diante de um cenário econômico bastante desafiador.

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. O estudo PROSEVA (2013), prospectivo, multicêntrico, controlado e randomizado, comprovou que em pacientes com SDRA grave a aplicação precoce e prolongada de posicionamento em prono diminuiu significativamente a mortalidade em 28 e 90 dias. Contudo, na SDRA por etiologias virais não há comprovação sobre a redução de mortalidade (GUÉRIN, C.; REIGNIER, J.; RICHARD et al., 2013; BIATTO; COSTA; PASTORE et al., 2010). Estudos recentes relatam escassez de literatura sobre o uso de posição prona em pacientes com SDRA por influenza (SAHOO; GURJAR; MOHANTY et al., 2019). Em nosso estudo, a posição prona seria utilizada como estratégia de resgate segundo critérios predefinidos, sendo que nenhum dos casos alcançou a fase definida no protocolo para sua instituição.

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. Proporcionaria melhora transitória da oxigenação atuando principalmente como adjunte entre outras terapias (ADHIKARI; BURNS; FRIEDRICH et al., 2007). Porém, seu uso rotineiro não é recomendado, visto não haver melhora da sobrevida e estar associado a um aumento no risco de disfunção renal (GEBISTORF; KARAMO; WETTERSLEV et al., 2016).

Como mencionado previamente, a limitação do volume corrente para os pacientes com influenza parece estar relacionada à diminuição da mortalidade, porém não há estudos experimentais suportando essa ideia como acontece na SDRA por outras etiologias. Apesar de se passarem quase vinte anos da publicação dos estudos de Amato et al (1998) e Brower (2000), ainda se presencia a dificuldade em se adotar estratégia protetora, principalmente diante de importante hipercapnia e hipoxemia refratária. As barreiras do conhecimento e atitude ainda são enfrentadas na prática, mostrando a necessidade urgente de implementar estratégias para a adesão da VM protetora na prática da vida real (CHAN; LEE; LAM et al., 2010; DAVIES; JONES; BAILEY et al., 2009).

Um dos principais achados da revisão sistemática realizada é a necessidade de novas pesquisas para investigar os efeitos da estratégia protetora de VM nos pacientes com SDRA por Influenza.

Como limitações do nosso estudo, na fase retrospectiva podemos citar os dados incompletos nos prontuários e poucas necropsias dos casos com evolução para o óbito, o que resultou em um número relativamente pequeno de pacientes avaliados. Durante a implantação do protocolo *VM protetora Influenza*, na fase prospectiva, houve novamente limitação do número de pacientes incluídos, mas também tivemos dificuldades na coleta dos exames de gasometria arterial nos horários adequados e dos exames necessários para o cálculo seriado do SOFA, especialmente as bilirrubinas. Na revisão sistemática, nossa dificuldade foi encontrar estudos metodologicamente adequados que preenchiam os critérios predefinidos baseados na questão PICO. Foram encontrados mais estudos observacionais, retrospectivos, porém, apenas relatando experiências e sem comparação entre estratégias ventilatórias. Ademais, não foi identificado nenhum ensaio clínico controlado e randomizado que avaliou o uso de estratégia protetora de VM nessa população específica.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

A definição do papel protetor ou potencialmente lesivo da VM em pacientes com quadro de insuficiência respiratória por Influenza foi o enfoque principal deste estudo.

Na análise retrospectiva dos prontuários observamos uso de altos volumes correntes e frações inspiradas de oxigênio, além de infiltrados neutrofílicos nas necropsias, achados que podem estar relacionados à lesão pulmonar ou também de infecção bacteriana superposta.

Após a implementação do protocolo *VM protetora Influenza*, baseado na minimização do colapso e hiperdistensão alveolar, constatou-se impacto positivo inicial na oxigenação dos pacientes. No entanto, os desfechos clínicos de permanência em UTI e óbito permaneceram inalterados.

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

Estudos adicionais são necessários para o estabelecimento mais efetivo de estratégias de VM voltadas para a redução da mortalidade desses pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Minha principal motivação para a realização desta pesquisa foi o fato de fazer parte da equipe que está na linha de frente para o atendimento dos pacientes com SDRA por influenza e presenciar a falta de um direcionamento para a prática clínica. Juntamente com a equipe, presencio uma grande dificuldade no manejo da hipoxemia refratária e somos desafiados em tentar, com os poucos recursos existentes, melhorar a sobrevida desta população. A prática baseada em evidências é uma premissa que seguimos, e no caso desta população especificamente encontramos alguns protocolos, porém, com uso de equipamentos sofisticados que não estão disponíveis no HC-UFTM- filial EBSEH. Nas minhas atualizações sobre o tema em congressos, a sensação quando retornava para meu ambiente de trabalho ainda era de incertezas e angústias, pois as tecnologias atualmente apresentadas para otimizar o cuidado com o paciente grave com infecção por influenza não estão disponíveis em nosso serviço. Então, a pergunta que me questionava era o que podemos fazer na prática da vida real para melhorar a sobrevida desta população? Diante deste cenário, nos sentimos desafiados em investigar os efeitos da estratégia protetora de VM na SRAG por influenza e criar um protocolo de VM viável, independente de equipamentos sofisticados e facilmente reproduzível, buscando melhorar a sobrevida desta população.

Apesar das limitações do estudo apresentadas, esta pesquisa foi capaz de desenvolver um maior senso crítico diante da minha atuação profissional. Hoje, diante de um caso de difícil manejo na UTI, me sinto mais preparada para cuidar deste paciente, e começo a ter um olhar muito além do que previamente eu tinha. São inúmeros fatores que estão envolvidos no sucesso do tratamento e a contribuição de cada integrante da equipe multidisciplinar desempenha um papel fundamental. Percebi entre os colegas fisioterapeutas, após a implantação do protocolo, uma maior preocupação com aspectos que antes passavam despercebidos no manejo dos parâmetros ventilatórios, e agora presencio um carinho e dedicação ainda maior na prática clínica. Após a pesquisa, apesar da falta de resultados robustos, sinto-me mais confiante para minha atuação profissional e também mais encorajada a buscar sempre as melhores evidências científicas para o manejo destes pacientes e de todos os outros.

REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

ABRAHAM, M.K.; PERKINS, J.; VILKE, G.M.; COYNE, C.J. Influenza in the Emergency Department: Vaccination, Diagnosis, and Treatment: Clinical Practice Paper Approved by American Academy of Emergency Medicine Clinical Guidelines Committee. **J Emerg Med**, v. 50, n.3, p. 536–42, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.10.013>.

ADHIKARI, N.K.; BURNS, K.E.; FRIEDRICH, J.O.; GRANTON, J.T.; COOK, D.; MEADE, M.O. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 334, n.779, 2007.

AMATO, M.B.; BARBAS, C.S.; MEDEIROS, D.M.; MAGALDI, R.B.; SCHETTINO, G.P.; LORENZI-FILHO G et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. **N Engl J Med**, v. 338, n.6, p. 347-354, 1998.

ATKINS, D.; BEST, D.; BRISS, P.A.; ECCLES, M.; FALCK-YTTER, Y.; FLOTTORP, S. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**. 2004, v. 19, 2004.

BAL, A.; SURI, V.; MISHRA, B.; BHALLA, A.; AGARWAL, R.; ABROL, A.; RATHO, R. K.; JOSHI, K. Pathology and virology findings in cases of fatal influenza A H1N1 virus infection in 2009–2010. **Histopathology**, v. 60, p. 326–335, 2012.

BARBAS, C.S.; ÍSOLA, A.M.; FARIAS, A.M.; CAVALCANTI, A.B.; GAMA, A.M.; DUARTE, A.C. et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 26, n. 2, p. 89-121, 2014.

BAUTISTA, E; CHOTPITAYASUNONDH, T; GAO, Z; HARPER, SA; SHAW, M; UYEKI, T M, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. **N Engl J Med**, v.362, p.1708–1719, 2010.

BIATTO, J.F.P.; COSTA, E.L.V.; PASTORE, L.; KALLA´S, E.G., DEHEINZELIN, D.; SCHETTINO, G. Prone position ventilation, recruitment maneuver and intravenous zanamivir in severe refractory hypoxemia caused by influenza A (H1N1). **CLINICS**, v. 65, n. 11, p. 1211-1213, 2010.

BONASTRE, J.; SUBERVIOLA, B.; POZO, J.C.; GUERRERO, J.E.; 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**, v. 36, n.3, p. 193-9, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 49 de 2019**. Volume 50, nº38, dezembro 2019. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/23/Boletim-epidemiologico-SVS-38-2-iterativo.pdf>. Acesso em 4 fev.2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de tratamento de Influenza: 2017** [recurso eletrônico]

/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. 64 p. : il. Disponível em:http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/guia_laboratorial_influenza_vigilancia_influenza_brasil.pdf. Acesso em: 7 agosto.2018.

BRAVO-VASQUEZ, N; BAUMBERGER, C; JIMENEZ-BLUHM, P; DI PILLO, F; LAZO, A; SANHUEZA, J et al. Risk factors and spatial relative risk assessment for influenza A virus in poultry and swine in backyard production systems of central Chile. **Vet Med Sci**, v. 00, p.1–9, 2020. <https://doi.org/10.1002/vms3.254>.

BROWER, R.G.; MATTHAY, M.A.; MORRIS, A.; SCHOENFELD, D.; THOMPSON, B.T. 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.*, v. 342, n. 18, p.1301-1308, 2000.

BUSSON, L.; MAHADEB, B.; FOOR, M.; VANDENBERG, O.; HALLIN, M. Contribution of a rapid influenza diagnostic test to manage hospitalized patients with suspected influenza. **Diagn Microbiol Infect Dis.**, v.87, n. 3, p. 238-242, 2017. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.11.015>.

CAVALCANTI, A.B.; SUZUMURA, E.A.; LARANJEIRA, L.N.; PAISANI, D.M.; DAMIANI, L.P.; GUIMARÃES, H.P. et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 14: 1335e45.

CHAN, K.K.C.; LEE, K.L.; LAM, P.K.N.; LAW, K.I.; JOYNT, G.M.; YAN, W.W. et al. Hong Kong's experience on the use of extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of influenza A (H1N1). **Hong Kong Med J.**, v. 16, n. 6, p. 447-54, 2010.

CHAN, M.C.; CHAO, W.C.; LIANG, S.J.; TSENG, C.H.; WANG, H.C.; CHIEN, Y.C. 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.**, v. 118, p. 378-385, 2018. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2018.06.010>.

CHAVES, R.C.F.; RABELLO FILHO, R.; TIMENETSKY K.T.; MOREIRA F.T.; LUIZ CARLOS DA SILVA VILANOVA, L.C.S.; BRAVIM B.A. Oxigenação por membrana extracorpórea: revisão da literatura. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 31, n.3, p. 410-424, 2019.

CHENG, H.Y.; CHEN, W.C.; CHOU, Y.J.; HUANG, A.S.; HUANG, W.T. Containing influenza outbreaks with antiviral use in long-term care facilities in Taiwan, 2008-2014. **Influenza Other Respi Viruses**, v.12, p. 287–292, 2018. <https://dx.doi.org/10.1111/irv.12536>.

CHU, H.Y.; ENGLUND J.A.; HUANG D.; SCOTT E.; CHAN, J.D.; JAIN, R. et al. Impact of Rapid Influenza PCR Testing on Hospitalization and Antiviral Use: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Medical Virology*, v. 87, p. 2021–2026, 2015.

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.**, v.11, n.2, 2011.

COLEMAN, B. L.; FADEL S.A.; FITZPATRICK, T; THOMAS, S.M. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle- income countries: Systematic literature review and meta- analysis. **Influenza Other Respi Viruses**, v.12, p. 22–29, 2018. <https://doi.org/10.1111/irv.12504>.

CORNEJO, R.; TOBAR, E.; DIAZ, G.; ROMERO, C.; LLANOS, O.; GALVEZ, L.R. Systematic approach for severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. **MINERVA ANESTESIOLOGICA**, v. 77, n. 5, 2011.

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**, 2009, v. 302, n. 17, p.1888-95, 2009. doi: [https:// dx.doi.org /10.1001/jama.2009.1535](https://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1535).

DOMÍNGUEZ-CHERIT, G.; LAPINSKY, S.E.; MACIAS, A.E.; PINTO, R.; ESPINOSA-PEREZ, L.; DE LA TORRE, A. et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. **JAMA**, v. 302, p. 1880-7, 2009.

FARIDY, E. E.; PERMUTT, S.; RILEY, R. L. Effect of ventilation on surface forces in excised dogs' lungs. **Journal of Applied Physiology**, v. 21, n.5, p. 1453–1462, 1966. [http:// dx.doi.org/10.1152/jappl.1966.21.5.1453](http://dx.doi.org/10.1152/jappl.1966.21.5.1453).

FERGUSON, N.D.; COOK, D.J.; GUYATT, G.H.; MEHTA, S.; HAND, L.; AUSTIN, P. et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. **N Engl J Med**, v. 368, p. 795–805, 2013. [http://dx.doi.org/ 10.1056/NEJMoa1215554](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215554).

FORLEO-NETO, E.; HALKER, E.; SANTOS, V.J.; PAIVA, T.M.; TONIOLO-NETO, J. Influenza. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.36, n. 2, p. 267-274, 2003.

FUNK, D. J.; 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**, v. 60, n. 2, p. 212-3, 2013.

GEBISTORF, F.; KARAM, O.; WETTERSLEV, J.; AFSHARI, A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews.**, v. 6, n. CD002787., 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002787.pub3>.

GENTILE, A., PAGET, J., BELLEI, N., TORRES, J. P., VAZQUEZ, C, LAGUNA-TORRES et al. Influenza in Latin America: A report from the Global Influenza Initiative (GII). **Vaccine**, v.37, n. 20, p. 2643-2764, 2019; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.03.081>.

GENEVA. GLOBAL INFLUENZA STRATEGY 2019-2030. World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Cataloguing-in-Publication (CIP) data. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184> . Acesso em: 19 nov.2019.

GROHSKOPF, L.A.; ALYANAK, E.; BRODER, K.R.; WALTER, E.B.; FRY, A.M.; JERNIGAN, D.B. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2019-20 influenza season. **MMWR Recomm Reports.**, v. 68, p. 1–21, 2019. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6803a>.

GUÉRIN, C.; REIGNIER, J.; RICHARD, J.C., BEURET, P.; GACOUIN, A.; BOULAIN, T. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. **N Engl J Med.**, v. 368, p. 2159-68, 2013. [https:// dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214103](https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214103).

HEROLD, S.; BECKER, C.; RIDGE, K.M.; BUDINGER, G.R.S. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. **Eur Respir J.**, v. 45, p.1463-1478, 2015. [https:// dx.doi.org/10.1183/09031936.00186214](https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00186214).

HODGSON, C.; GOLIGHER, E.C.; YOUNG, M.E.; KEATING, J.L.; HOLLAND, A.E.; ROMERO, L.; BRADLEY, S.J.; TUXEN, D. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 11, n. CD006667, 2016. [https:// dx.doi.org/10.1002/14651858](https://dx.doi.org/10.1002/14651858).

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.**, v. 36, n. 9, p. 780-6, 2012. [https:// dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2012.01468.x](https://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2012.01468.x)

IULIANO, A.D.; ROGUSKI, K.M.; CHANG, H.H.; MUSCATELLO, D.J.; PALEKAR, R.; TEMPIA, S. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. **Lancet**, v. 391, p. 1285–300, 2018. [https:// dx.doi.org /10.1016/ S0140-6736\(17\)33293-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).

IVANOV, S.; RENNESON, J.; FONTAINE, J.; BARTHELEMY, A.; PAGET, C.; FERNANDEZ, E. et al. Interleukin-22 reduces lung inflammation during influenza A virus infection and protects against secondary bacterial infection. **J Virol.**, v. 87, p. 6911–6924, 2013.

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**, v. 39, n. 6, p. 1146-7, 2013.

KALLET, R.H.; MATTHAY, M.A. Hyperoxic Acute Lung Injury. **Respir Care**, v. 58, n. 1, p. 123–141, 2013. [https:// dx.doi.org /10.4187/respcare.01963](https://dx.doi.org/10.4187/respcare.01963).

KAMIKI, H.; MATSUGO, H.; ISHIDA, H.; KOBAYASHI-KITAMURA, T.; SEKINE, W.; TAKENAKA-UEMA, A. et al. Adaptation of H3N2 canine influenza virus to feline cell culture. **PLoS ONE**, v.14, n.10, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223507>

KAO, K.C.; CHANG, K.W.; CHAN, M.C.; LIANG, S.J.; CHIEN, Y.C.; HU, H.C. et al. Predictors of survival in patients with influenza pneumonia-related severe acute respiratory distress syndrome treated with prone positioning. **Ann. Intensive Care**, v.8, n.94, 2018. <https://dx.doi.org/10.1186/s13613-018-0440-4>.

KATIRA, B.H. Ventilator-Induced Lung Injury: Classic and Novel Concepts. **RESPIRATORY CARE**, v.64, n.6, 2019. [https:// dx.doi.org/10.4187/respcare.07055](https://dx.doi.org/10.4187/respcare.07055).

KUMAR, A.; ZARYCHANSKI, R.; PINTO, R.; COOK, D.J.; MARSHALL, J; LACROIX, J. et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada. **JAMA**, v. 302, n.17, p. 1872, 2009. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1496>.

LALL, R.; HAMILTON, P.; YOUNG, D.; HULME, C.; HALL, P.; SHAH, S. et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis of high-frequency oscillatory ventilation against conventional artificial ventilation for adults with acute respiratory distress syndrome. The OSCAR (OSCillation in ARDS) study **HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT**, v. 19, n.23, 2015. <https://dx.doi.org/10.3310/hta19230>.

LAI, R; KEET, K; YONG, CM; DIAZ, JV. Severe H1N1-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Series. **The American Journal of Medicine**, v. 123, p. 282-285, 2010.

LI, L-F.; LIAO, S-K.; LEE, C-H.; QUINN, D.A. Hyperoxia increases ventilator-induced lung injury by mitogen-activated protein kinases: a prospective, controlled animal experiment. **Crit Care**, v. 11, n. 1, 2007.

LING, L.M.; CHOW, A.L.; LYE, D.C.; TAN, A.S.; KRISHNAN, P.; CUI, L. et al. Effects of Early Oseltamivir Therapy on Viral Shedding in 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, p. 963–969, 2010. [https:// dx.doi.org/10.1086/651083](https://dx.doi.org/10.1086/651083).

LIU, X.; MA, T.; QU, B.; JI, Y.; 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. **Current Therapeutic Research**, v. 75, p. 83–87, 2013.

LIU, Y-Y.; LIAO, S-K.; TSAI, Y-H.; QUINN, D.A.; LI, L-F. Role for nuclear factor-kB in augmented lung injury because of interaction between hyperoxia and high stretch ventilation. **Transl Res.**, v. 154, n. 5, p. 228–240, 2009.

LOUIE, J.K.; YANG, S.; ACOSTA, M.; YEN, C.; SAMUEL, M.C.; SCHECHTER, R. et al. Treatment With Neuraminidase Inhibitors for Critically Ill Patients With Influenza A (H1N1) pdm09. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 9, p. 1198–204, 2012.

MAIGNAN, M.; VIGLINO, D.; HABLLOT, M.; TERMOZ MASSON, N.; LEBEUGLE, A.; COLLOMB MURET, R., et al. Diagnostic accuracy of a rapid RT-PCR assay for point-of-care detection of influenza A/B virus at emergency department admission: A prospective evaluation during the 2017/2018 influenza season. **PLoS ONE**, v. 14, n. 5: e0216308, 2019. [https:// dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0216308](https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0216308)

MAUAD, T; HAJJAR, L. A.; CALLEGAR, G. D.; SILVA, L. F.F.; SCHOUT, D et al. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 181, p. 72–79, 2010.

MEHTA, S.; GRANTON, J.; MACDONALD, R.J.; BOWMAN, D.; MATTE-MARTYN, A.; BACHMAN T, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. **Chest.**, v. 126, p. 518-27, 2004.

MELLO, W. A. O papel do diagnóstico laboratorial da influenza. **Rev Pan-Amaz Saúde**, v.1, n.1, p.191-193, 2010. <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232010000100027>.

MERTZ, D; KIM, TH; JOHNSTONE, J; LAM, P; SCIENCE M; KUSTE SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta analysis. **BMJ.**, v. 347, 2013. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5061>.

METTELMAN, R. C; THOMAS, P. G. Human Susceptibility to Influenza Infection and Severe Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, V.10, n.4 ,2020. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a038711>.

MILLER, P.E.; RAMBACHAN, A.; HUBBARD, R.J.; LI, J.; MEYER, A.E.; STEPHENS, P. ET AL. Supply of Neuraminidase Inhibitors Related to Reduced Influenza A (H1N1) Mortality during the 2009–2010 H1N1 Pandemic: An Ecological Study. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, 2012. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043491>

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**, v. 6, n. 7, 2009. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

MURPHY, D.B.; GREGG, N.; TREMBLAY, L.; ENGELBERTS, D.; LAFFEY, J.G.; SLUTSKY, A.S. et al. Adverse ventilatory strategy causes pulmonary-to-systemic translocation of endotoxin. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 162, p. 27-33, 2000.

NASSAR, G.; ROMERO, C.; LLANOS, O.; GALVEZ, L.R. et al. Systematic approach for severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. **Minerva Anesthesiol.**, v. 77, n.5, p. 510-21, 2011.

NASSAR JUNIOR, A. P.; MOCELIN, A.O.; NUNES A.L.B.; BRAUER, L. Características clínicas e evolução dos pacientes internados com gripe A (H1N1). **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 22, n. 4, p. 333-338, 2010.

OH, D.K.; LEE, M.G.; CHOI, E.Y.; LIM, J.; LEE, H.K.; KIM, S.C. et al. Low-tidal volume mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome caused by pandemic influenza A/H1N1 infection. **J Crit Care.**, v. 28, n. 4, p. 358-64, 2013.

OPASICH, C.; DE FEO, S.; PINNA, G.D.; FURGI, G.; PEDRETTI, R.; SCRUTINIO, D. et al. Distance walked in the 6-minute test soon after cardiac surgery: toward an efficient use in the individual patient. **Chest**. 2004;126(6):1796-801.

ORTIZ, J.R.; NEUZIL, K.M.; RUE, T.C.; ZHOU, H.; SHAY, D.K.; CHENG, P.Y., et al. Population-based incidence estimates of influenza-associated respiratory failure hospitalizations, 2003 to 2009. *Am J Respir Crit Care Med.*, v.188: 710–715, 2013.

PASSOS, S. M.; 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. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 36, n. 11, p. 833–842, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2017.01.003>.

PEDERSEN, C.J.; ROGAN, D.T.; YANG, S.; QUINN, J.V. Using a novel rapid viral test to improve triage of emergency department patients with acute respiratory illness during flu season. **Journal of Clinical Virology**, v. 108, p. 72-76, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.09.008>

PEEK, G.J.; MUGFORD, M.; TIRUVOIPATI, R.; WILSON, A.; ALLEN, E.; THALANANY, M.M. et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial, **Lancet**, 2009, v. 374, p. 1351---63, 2009.

PETERANDERL, C; HEROLD, S; SCHMOLDT, C. Human Influenza Virus Infections. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v.37, n.4, 2016. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1584801>.

PHAM, T.; COMBES, A.; ROZE, H.; CHEVRET, S.; MERCAT, A.; 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**, v. 187, n. 3, p. 276-85, 2013.

RAMSEY, C.D.; FUNK, D.; MILLER, R.R.; KUMAR, A. Ventilator management for hypoxemic respiratory failure attributable to H1N1 novel swine origin influenza virus. *Crit Care Med.*, v. 38, p. 58-65, 2010. <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181cde600>.

RANIERI, V.M.; RUBENFELD, G.D., THOMPSON, B.T.; FERGUSON, N.D.; CALDWELL, E.; FAN, E. et al. Definition Task Force ARDS, Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. **JAMA**, v. 307, p. 2526–33, 2012.

REDLBERGER-FRITZ, M.; HIRK, S.; BUCHINGER, D.; HABERL, R.; HELL, M.; PERKMANN-NAGELE, N. Distinct differences in clinical manifestation and viral laboratory parameters between children and adults with influenza A(H1N1) pdm09 infection-A retrospective comparative analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 86, n. 6, p. 1048–1055, 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.23912>.

RELLO, J.; RODRÍGUEZ, A.; IBAÑEZ, P.; SOCIAS, L.; CEBRIAN, J.; MARQUES, A. et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain. **Critical Care**, v. 13, n. 5, 2009. <http://dx.doi.org/1186/cc8044>.

RICE, T.W.; RUBINSON, L.; UYEKI, T.M.; VAUGHN, F.L.; JOHN, B.B.; MILLER, R.R. et al. Critical Illness from 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus and Bacterial Co-Infection in the United States. **Crit Care Med**, v. 40, n. 5, p. 1487–1498, 2012. [c/10.1097/CCM.0b013e3182416f23](http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182416f23).

RISCILI, B.P.; ANDERSON, T.B.; PRESCOTT, H.C.; EXLINE, M.C.; SOPIRALA, M.M.; PHILLIPS, G.S. et al. An Assessment of H1N1 Influenza-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome Severity after Adjustment for Treatment Characteristics. **PLoS ONE**, v. 6, n. 3, 2011. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0018166>

ROLF, D. H.; CHRISTOPHER J.F.; ROCHESTER, MN. Should We “Rescue” Patients With 2009 Influenza A(H1N1) and Lung Injury From Conventional Mechanical Ventilation? **CHEST**, v. 137, n. 4, 2010. [https:// dx.doi.org/10.1378_chest.09-2915](https://dx.doi.org/10.1378_chest.09-2915).

ROSA, R.G.; RUTZEN, W.; MADEIRA, L.; ASCOLI A, M.; NETO, F.L.D.; MACCARI, J.G. et al. Uso da tomografia por impedância elétrica torácica como ferramenta de auxílio às manobras de recrutamento alveolar. **Rev Bras Ter Intensiva.**, v. 27, n. 4, p. 406-411, 2015.

ROSSETTO, E.V.; LUNA, E.J.A. Aspectos clínicos dos casos de influenza A(H1N1) pdm09 notificados durante a pandemia no Brasil, 2009-2010. **Einstein** v. 13, n. 2, p. 177-82, 2015.

ROSSMAN, J.S.; LAMB, R.A. Influenza virus assembly and budding. **Virology**, v. 411, p. 229–236, 2011.

RUST, M.J.; LAKADAMYALI, M.; ZHANG, F.; ZHUANG, X. Assembly of endocytic machinery around individual influenza viruses during viral entry. **Nat Struct Mol Biol**, v. 11, p. 567–573, 2004.

SAHOO, J.N., GURJAR, M.; MOHANTY, H.; MAJHI, K.; SRADHANJALI, G. Prone ventilation in H1N1 ARDS. **International Journal of Critical Illness and Injury Science**, v. 9, n.4, 2019.

SAMEED, M.; MENG, Z.; MARCINIAK, E.T. EOLIA trial: the future of extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome therapy? **Breathe**, v.15, p. 244–246, 2019.

SHAMSEER, L.; L.; MOHER, D.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; (DECEASED), PETTICREW, M.; SHEKELLE, P. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P)2015:elaboration and explanation. **BMJ**, v. 349, 2015. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g7647>.

SHIEH, WUN-JU.; BLAU, D. M.; DENISON, A. M.; DELEON-CARNES, M.; ADEM, P.; BHATNAGAR, J. et al. Fatal US Case-Patients of H1N1. **AJP**, v. 177, n. 1, 2010.

SILVA, M.P.; 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. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 36, n. 11, p. 833–842, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2017.01.003>.

SLUTSKY, A.S.; TREMBLAY, L.N. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, p. 1721-5, 1998.

SPREEUWENBERG, P.; KRONEMAN, M.; PAGET, J. Reassessing the Global Mortality Burden of the 1918 Influenza Pandemic. **Am J Epidemiol**, v. 187, n. 12, p. 2561–2567, 2018.

SPRONK, P.E.; SCHULTZ, M.J. Mechanical ventilation in critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1). **JAMA**, v. 303, n. 10, p. 939-41, 2010. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.197>. 2010.

TAUBENBERGER, J.K.; KASH, J.C. Insights on influenza pathogenesis from the grave. **Virus Res.**, v.162, p. 2–7, 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2011.09.003>

THOMAS, M; MANI, R.S.; PHILIP, M.; ADHIKARY, R.; JOSHI, S.; REVADI, S.S. et al. Proinflammatory chemokines are major mediators of exuberant immune response associated with Influenza A (H1N1) pdm09 virus infection. **Med Virol**, v. 89, p. 1373–1381, 2017.

TÖPFER, L.; MENK, M.; WEBER-CARSTENS, S.; SPIES, C.; WERNECKE, K.D.; UHRIG, A. et al. Influenza A (H1N1) vs non-H1N1 ARDS: Analysis of clinical course. *Journal of Critical Care*, v. 29, p.340–346, 2014.

TOUFEN, C. JR; COSTA, E.L.V.; HIROTA, A.S.; LI, H.Y.; AMATO, M.B.P.; CARVALHO, C.R.R. Follow-up after severe pandemic influenza A. **CLINICS**, v. 66, n.6, p. 933-937, 2011.

VAN, R. D.; DEN, B. M.A.; LEIJTEN, L.M.; CHUTINIMITKUL, S.; MUNSTER, V.J.; 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.**, v. 176, p. 1614–1618, 2010.

VENKATEGOWDA, P.M.; RAO, S.M.; HARDE, Y.R.; RAUT, M.K.; MUTKULE, D.P.; MUNTA, K.; RAO, M.V. Prone position and pressure control inverse ratio ventilation in H1N1 patients with severe acute respiratory distress syndrome. **Indian J Crit Care Med.**, v. 20, p .44-9, 2016.

VILLAR, J., KACMAREK, R. M., PÉREZ-MÉNDEZ, L.; EUIRRE-JAIME, A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial*. **Critical Care Medicine**, v. 34, p. 1311–1318, 2006. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000215598.84885.01>.

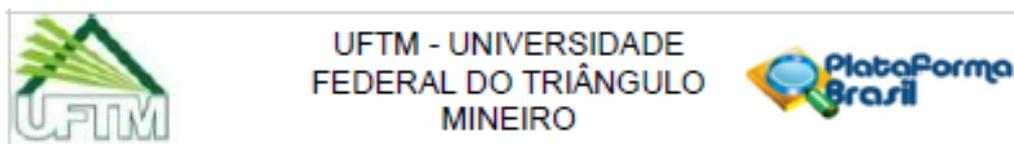
WEBB, H.H.; TIERNEY, D.F. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. **Am Rev Respir Dis**, v.110, n.5, p. 556-565, 1974.

WHO INFLUENZA (SEASONAL) NEWS RELEASE 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy> . Acesso em: 14 jan. 2020.

ZAMPIERI,F.G.; COSTA, E.L.; CARVALHO, C.R.R.; DAMIANI, L.P.; TANIGUCHI, L.U. 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. **British Journal of Anaesthesia**, v.123, n. 1, p. 88-95, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2019.02.026>.

10 ANEXOS

ANEXO 1: APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Ventilação mecânica protetora em pacientes com suspeita de infecção respiratória grave por Influenza

Pesquisador: Luciana de Almeida Silva Teixeira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65543317.0.0000.5154

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.651.578

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um pedido de emenda com o seguinte teor:

- *1) Em todo o projeto, o termo H1N1 será substituído por Influenza,
- 2) Tal substituição também ocorrerá no TCLE, cuja versão proposta encontra-se em anexo,
- 3) No objetivo específico 1 será incluído o ano de 2017,
- 4) Incluir o objetivo específico: Avaliar os dados das necropsias dos pulmões dos pacientes que foram a óbito nos prontuários analisados referentes às notificações de SRAG no HC-UFTM nos anos de 2015, 2016 e 2017 para conforme os resultados, ver se existe proposição de mais alguma intervenção além da prevista no protocolo,
- 5) Incluir dentre a equipe de pesquisadores: Profa. Dra. Adilha Misson Rua Micheletti (patologista) e Nicole Zanzarini Sanson (bolsista PIBIC)*.

Objetivo da Pesquisa:

Consta a inclusão do seguinte objetivo específico:

- *1) Em todo o projeto, o termo H1N1 será substituído por Influenza,
- 2) Tal substituição também ocorrerá no TCLE, cuja versão proposta encontra-se em anexo,
- 3) No objetivo específico 1 será incluído o ano de 2017,

Endereço: Rua Madre Maria José, 122	CEP: 38.025-100
Bairro: Nossa Sra. Abadia	
UF: MG	Município: UBERABA
Telefone: (34)3700-6776	E-mail: cep@uftm.edu.br



UFTM - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO TRIÂNGULO
MINEIRO



Continuação do Parecer: 2.681.576

4) Incluir o objetivo específico: Avaliar os dados das necropsias dos pulmões dos pacientes que foram a óbito nos prontuários analisados referentes às notificações de SRAG no HC-UFTM nos anos de 2015, 2016 e 2017 para conforme os resultados, ver se existe proposição de mais alguma intervenção além da prevista no protocolo,

5) Incluir dentre a equipe de pesquisadores: Profa. Dra. Adilha Misson Rua Micheletti (patologista) e Nicole Zanzarini Sanson (bolsista PIBIC)”.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não houve alteração na seção “Avaliação dos Riscos e Benefícios” inicialmente delineados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um pedido de emenda com o seguinte teor:

“1) Em todo o projeto, o termo H1N1 será substituído por Influenza,

2) Tal substituição também ocorrerá no TCLE, cuja versão proposta encontra-se em anexo,

3) No objetivo específico 1 será incluído o ano de 2017,

4) Incluir o objetivo específico: Avaliar os dados das necropsias dos pulmões dos pacientes que foram a óbito nos prontuários analisados referentes às notificações de SRAG no HC-UFTM nos anos de 2015, 2016 e 2017 para conforme os resultados, ver se existe proposição de mais alguma intervenção além da prevista no protocolo,

5) Incluir dentre a equipe de pesquisadores: Profa. Dra. Adilha Misson Rua Micheletti (patologista) e Nicole Zanzarini Sanson (bolsista PIBIC)”.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram incluídos TCLE e protocolo de pesquisa revisados, bem como a justificativa para a emenda.

Recomendações:

não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e Norma Operacional 001/2013, o colegiado do CEP-UFTM manifesta-se pela aprovação do pedido de emenda.

O CEP-UFTM informa que de acordo com as orientações da CONEP, o pesquisador deve notificar na página da Plataforma Brasil, o início do projeto. A partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestrais), assim como também é obrigatória, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

Endereço: Rua Madre Maria José, 122

Bairro: Nossa Sra. Abadía

CEP: 38.025-100

UF: MG

Município: LIBERABA

Telefone: (34)3700-6776

E-mail: cep@uftm.edu.br



UFTM - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO TRIÂNGULO
MINEIRO



Continuação do Parecer: 2.851.578

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado em reunião de Colegiado do CEP-UFTM em 11/05/2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1120500_E1.pdf	05/05/2018 19:55:51		Aceito
Outros	Cartaemenda.pdf	05/05/2018 19:55:02	Luciana de Almeida Silva Teixeira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEemenda.docx	05/05/2018 19:54:33	Luciana de Almeida Silva Teixeira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto pesquisa Influenza corrigido final.docx	25/04/2018 16:18:00	Luciana de Almeida Silva Teixeira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	08/03/2017 22:18:52	Letícia Brito Mendes Pimenta	Aceito
Outros	autorizacaoGEP.pdf	08/03/2017 22:08:42	Letícia Brito Mendes Pimenta	Aceito
Outros	Anexo4.jpg	02/03/2017 16:48:11	Luciana de Almeida Silva Teixeira	Aceito
Outros	Anexo3FichaIntervencao.docx	02/03/2017 16:46:40	Luciana de Almeida Silva Teixeira	Aceito
Outros	Anexo1FichaPRT.docx	02/03/2017 16:41:01	Luciana de Almeida Silva Teixeira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERABA, 12 de Maio de 2018

Assinado por:
Daniel Fernando Bovolenta Ovigli
(Coordenador)

Endereço: Rua Madre Maria José, 122

Bairro: Nossa Sra. Abadia

CEP: 38.025-100

UF: MG Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-8778

E-mail: cep@uftm.edu.br

ANEXO 2: FICHA COLETA DE DADOS DOS PRONTUÁRIOS

Data: ____/____/____

Paciente N° _____

FICHA DE COLETA DE DADO

LE

Nome: _____ RG _____

Sexo: () F () M DN: ____/____/____ Idade: _____

Hipótese diagnóstica diária:

1 dia: _____

2 dia: _____

3 dia: _____

4 dia: _____

5 dia: _____

6 dia: _____

7 dia: _____

Co-morbidades: _____

Tempo de VMI	1° dia	2° dia	3° dia	4° dia	5° dia	6° dia	7° dia
VM							
Modo/Modalidade							
PVC / VCV							
Δ PC							
T _{insp} / Flx							
FR							
PEEP							
PS							
VTe							
FiO ₂							
Sens.							
C. Dinâmica							
C. Estática							
R. Inspiratória							
R. Expiratória							
Pressão de platô							
Pressão de Pico							

ANEXO 3: FICHA DE COLETAS DE DADOS VM *Protetora Influenza*

1

Ficha de Coleta de Dados do Grupo Intervenção

Início Protocolo: ____/____/____ Paciente Nº ____

Nome: _____ RG _____

Sexo: F () M DN: ____/____/____ Idade: _____

Hipótese diagnóstica diária:

1 dia: _____

2 dia: _____

3 dia: _____

4 dia: _____

5 dia: _____

6 dia: _____

7 dia: _____

8 dia: _____

9 dia: _____

10 dia: _____

Data intubação orotraqueal: ____/____/____ APACHE II: _____

Início dos sintomas: _____

Data início uso do antiviral: _____

Comorbidades associadas: _____

Tempo de internação em UTI: _____

Tempo de internação hospitalar: _____

Tempo de ventilação mecânica: _____

Desfecho clínico em 28 dias: _____

Causa do óbito: _____

Extubação: Não () Sim Data ____/____/____

Traqueostomia: Não () Sim Data ____/____/____

Altura: _____ Peso predito: _____ V_c (6ml/kg peso predito): _____

Balanço Hídrico diário:

1º Dia: _____

2º Dia: _____

3º Dia: _____

4º Dia: _____

5º Dia: _____

6º Dia: _____

7º Dia: _____

8º Dia: _____

9º Dia: _____

10º Dia: _____

Drogas e doses de sedativos, vasopressores, bloqueadores neuromusculares e corticóides em uso

	Sedativos	Vasopressores	Bloqueadores neuromusculares	Corticóides
1º Dia				
2º Dia				
3º Dia				
4º Dia				
5º Dia				
6º Dia				
7º Dia				
8º Dia				
9º Dia				
10º Dia				

ANEXO 4: PROTOCOLO PRISMA-P 2015- CHECK LIST



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

ANEXO 5: ARTIGO - Protective mechanical ventilation in suspected influenza infection**Decision Letter (RSBMT-2019-0481.R2)**

From: dalmo.filho@uftm.edu.br

To: leticiabmcosta@hotmail.com

leticiabmcosta@hotmail.com, nicolezsanson@hotmail.com,

CC: marciasvolpe@gmail.com, marcelo.amato@fm.usp.br, adilharua@yahoo.com.br, lalmeidast@gmail.com

Subject: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical / Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine - Decision on Manuscript ID RSBMT-2019-0481.R2

Body: 28-May-2020

Dear Ms. Pimenta:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Protective mechanical ventilation in suspected influenza infection" in its current form for publication in the Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical / Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine.

In accordance with the journal's rules (<http://www.scielo.br/revistas/rsbmt/iinstruc.htm>), I kindly ask that you and your co-authors sign the attached Copyright Assignment Form and return it by e-mail in PDF format as soon as possible to continue with the publication process. Please, don't forget to fill out the manuscript id and manuscript title in the Copyright Assignment Form.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical / Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine, we look forward to your continued contributions to the Journal.

(Person not available)

Sincerely,
Prof. Dalmo Correia
Editor-in-Chief, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical / Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine
dalmo.filho@uftm.edu.br

Date Sent: 28-May-2020

File 1: [* Copyright-Form.docx](#)

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical



Protective mechanical ventilation in suspected influenza infection

Journal:	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Manuscript ID:	RSBMT-2019-0481.R2
Manuscript Type:	Short Communications
Keyword:	Acute respiratory distress syndrome, Influenza virus, Mechanical ventilation

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

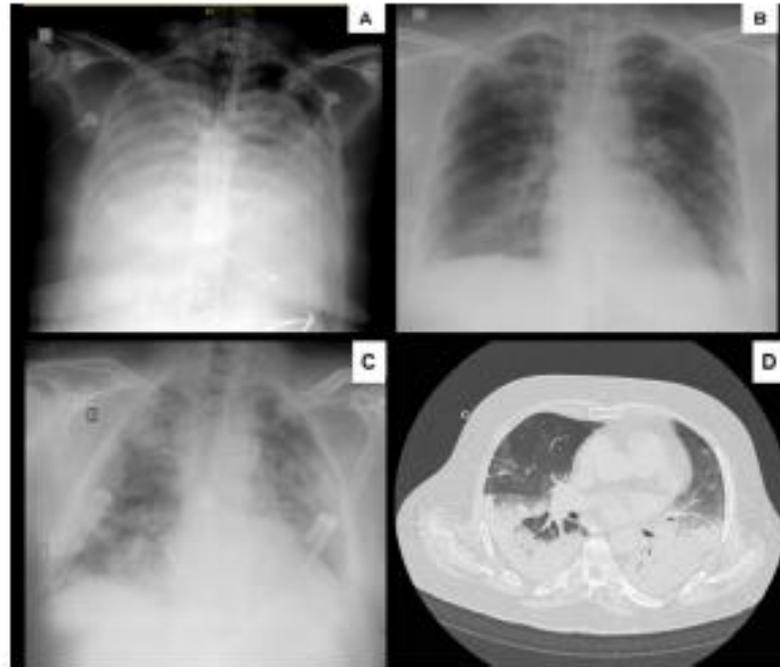


Figure 1: Chest Images of patient 2 (A and B) and patient 4 (C and D). A and C Images were obtained before the protective mechanical ventilation protocol was started and B and D images 24 to 48 h after initiation of the protocol. Note that patient 2 showed a marked improvement on chest X-ray after the protocol was applied, whereas patient 4 did not. Computed tomography scan (D) showed extensive lower lobe consolidations related to the inflammatory/infectious process associated with ground-glass attenuation, which may represent an edema component.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Protective mechanical ventilation in suspected influenza infection

Introduction: Patients with acute respiratory failure due to influenza require ventilatory support. However, mechanical ventilation itself can exacerbate lung damage and increase mortality. **Methods:** The aim of this study was to describe a feasible and protective ventilation protocol, with limitation of the tidal volume to ≤ 6 ml/kg of predicted weight and a driving pressure ≤ 15 cmH₂O after application of the alveolar recruitment maneuver and PEEP titration. **Results:** Initial improvement in oxygenation and respiratory mechanics were observed in the four cases submitted to the proposed protocol. **Conclusions:** Our results indicate that the mechanical ventilation strategy applied could be optimized.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome; Influenza virus; Mechanical ventilation.

Approximately 60 to 88% of patients admitted to intensive care units (ICUs) with respiratory complications resulting from influenza virus infection require mechanical ventilation. Twenty-one to 48% among those patients who develop acute respiratory distress syndrome (ARDS) die¹.

Mortality in patients with ARDS as a complication of influenza is mainly related to the difficulty in ventilating them. Severe hypoxemia refractory to conventional strategies of mechanical ventilation is frequently observed. Furthermore, divergences in

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ventilatory parameters are found and there is no protocol that ensures protective mechanical ventilation to this population. There are no clinical trials and the results of case and protocol studies are inconclusive, especially regarding the use of alveolar recruitment maneuvers (ARM) and adjustment of protective positive end-expiratory pressure (PEEP) ^{2,3}.

In our institution, in the past three years, twenty patients with confirmed diagnosis of influenza required mechanical ventilation. More than 80% of the cases were ventilated with high tidal volumes (> 8 ml/kg of predicted body weight [PBW]) and fraction of inspired oxygen (FiO₂) ≥ 0.6 for a period longer than 48 h. Recruitment maneuvers and titration of best PEEP were performed in only 35% of the cases and the mean PEEP was 13 cmH₂O. The mortality rate was 80%.

In light of this scenario, the objective of the present study was to describe the application of a feasible and protective mechanical ventilation strategy in patients with suspicion of ARDS caused by influenza. The mechanical ventilation strategy applied aimed to reduce mechanical stresses on the lung - minimization of alveolar collapse and hyperdistension - by using low tidal volumes, limiting delta pressure and setting best PEEP after ARM.

This study was approved by the Ethics Committee of Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) (CAEE: 2.651.578) and was conducted at the 12-bed ICU of the university hospital of UFTM. The inclusion criteria were: age ≥ 18 years; suspicion of ARDS due to influenza (classification of the Brazilian Ministry of Health)⁴; use of oseltamivir for less than 48 h, and receiving mechanical ventilation for less than 48 h. The exclusion criteria were: failure of more than 3 organs evaluated using APACHE II; hemodynamic instability (mean arterial pressure < 60 mmHg or need for noradrenaline >

1
2
3
4 2 mg/kg/min); previous diagnosis of heart failure functional class 3 or 5, and acute brain
5
6 injury.

7
8
9 Measurements of respiratory mechanics, ventilatory parameters, arterial blood gas
10 parameters, length of ICU and hospital stay, duration of mechanical ventilation, and
11 clinical outcomes at 28 days were evaluated.
12
13

14
15
16 The protective strategy consisted of limiting the tidal volume to ≤ 6 ml/kg of PBW
17 and the driving pressure (plateau pressure minus PEEP) to ≤ 15 cmH₂O after the
18 application of ARM and adjustment of PEEP according to the titrated value. During ARM
19 and PEEP titration, all patients were sedated with fentanyl and midazolam, in addition to
20 neuromuscular block with cisatracurium hydrochloride. The ARM was performed in the
21 pressure-controlled ventilation mode with a driving pressure of 15 cmH₂O. An initial
22 PEEP of 10 cmH₂O was set, with increments of 5 cmH₂O every minute until 30 cmH₂O
23 was reached, lasting 5 minutes. Decremental PEEP titration was then started at 25
24 cmH₂O, with a decrease in PEEP of 2 cmH₂O every minute until 5 cmH₂O. Static
25 compliance of the respiratory system was measured in each decremental step. At the end
26 of PEEP titration, a new ARM was performed, and PEEP was adjusted to the value that
27 produced the best respiratory compliance⁴, followed by adjusting the tidal volume at ≤ 6
28 ml/kg of PBW and the driving pressure at ≤ 15 cmH₂O.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The patient was classified as responsive to the maneuver if a reduction in driving
pressure ≥ 3 cmH₂O occurred. In the case of accidental disconnection of the ventilator or
if the patient required FiO₂ $\geq 80\%$ for oxygen saturation $\geq 92\%$, a new ARM and new
decremental PEEP titration were performed.

In the case of refractory hypoxemia (PaO₂ ≤ 60 mmHg for at least 6-8 h in the
presence of FiO₂ 100%), refractory acidosis (pH 7.1 for at least 1 h), or refractory

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

barotrauma (persistent pneumothorax with 2 drains on the affected side or increase in subcutaneous or mediastinal emphysema with 2 chest drains), rescue therapy in the prone position for 16 h would be used, accompanied by a new maximum recruitment maneuver and decremental PEEP titration and maintained until $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150$ with $\text{FiO}_2 \leq 0.6$ and $\text{PEEP} \leq 10$ cmH_2O in the supine position.

For ventilatory weaning, we would first reduce FiO_2 to 0.4 and then PEEP to be between 16 and 12 cmH_2O at 2 cmH_2O every 24 h. If the tidal volume of the patient is ≥ 9 ml/kg of predicted weight, weaning cannot be continued and administration of Precedex might be necessary. Extubation would occur at PEEP of 12 cmH_2O and pressure support of 7 cmH_2O . Noninvasive ventilation with a PEEP of 12 cmH_2O would be used in the first 24–48 h after extubation and would be maintained as long as possible in the first 24 h, followed by progressive reduction.

Between January 2018 and August 2019, 32 patients with suspected influenza were admitted to the UFTM university hospital, 12 of them required ventilatory support and 4 were eligible for the study.

The characteristics, mechanical ventilator parameters and evolution of the 4 patients are shown in Table 1. The APACHE II score for evaluation of initial severity of the disease was 19 ± 6 . All patients received oseltamivir within 2 to 5 days after the onset of symptoms. The two patients with a laboratory confirmation of influenza by RT-PCR died. During the ARM and PEEP titration, none of the patients exhibited hemodynamic alterations allowing completion of the protocol. The table also shows the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, PEEP and driving pressure before and 2 h after application of the protocol. An expressive increase in the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was observed in three of the four patients, while patient 3 exhibited a slight reduction. The titrated PEEP was 13 and 17 cmH_2O in the confirmed

1
2
3
4 cases of influenza infection, while the values were much lower, 5 and 7 cmH₂O, in the
5
6 unconfirmed cases. Interestingly, except for patient 3, the titrated PEEP was lower than
7
8 the initially adjusted value. With respect to lung recruitability, driving pressure reduction
9
10 by 2 cmH₂O, immediately after the protocol application, was only possible in two cases.
11

12
13 **Regarding static and dynamic compliance, patients who died had substantially**
14
15 **lower values than the normal range. The plateau pressure remained within the protective**
16
17 **limits, except for the last measurement of patient 4 moments before death. Airway**
18
19 **resistance remained high in two cases (Table 2). Despite improvement of the PaO₂/FiO₂**
20
21 **ratio, the respiratory mechanics of these patients were compromised, a fact that might be**
22
23 **associated with the physiopathogenesis of the disease and its evolution to death.**
24
25

26
27 Oxygenation continued to improve in patients 1, 2 and 3, but not in patient 4.
28
29 Patient 2 showed marked improvement in the first 5 days, but important clinical
30
31 worsening was observed after accidental extubation, and on day 17 she died. The driving
32
33 pressures were maintained within the protective range in all cases.
34
35

36
37 Figure 1 shows lung images of patients 2 and 4 before and after the mechanical
38
39 ventilation protocol was applied. There was a marked improvement on the chest X-ray of
40
41 patient 2, but not patient 4. The use of a real-time lung monitoring tool such as electrical
42
43 impedance tomography might have helped to individualize the mechanical ventilation
44
45 strategy applied to patient 4, allowing better resolution of lung collapse/consolidation
46
47 seen in figure 1.
48
49

50
51 Influenza A virus is an important causative agent of acute respiratory disease³,
52
53 which can result in ARDS and the need for ventilatory support. However, studies confirm
54
55 that mechanical ventilation can exacerbate preexisting lung damage or even cause
56
57 pulmonary injury itself⁷. This injury occurs during alveolar hyperdistension and cyclic
58
59
60

1
2
3
4 opening and collapse of the alveoli. In addition, the mechanical stimulus is converted to
5
6 biomolecular activity through mechanotransduction, which triggers the release of a range
7
8 of inflammatory mediators and neutrophil infiltration. Ultimately, these events lead to
9
10 multiple organ dysfunction and death⁸.
11
12

13
14 Cornejo et al.² and Venkatesgowda et al.³ demonstrated that protective mechanical
15
16 ventilation strategy using low tidal volumes improved outcome among patients with
17
18 ARDS after infection with influenza. In addition, high levels of PEEP and ARM have
19
20 been used to improve oxygenation, opening collapsed alveoli and allowing a more
21
22 homogenous distribution of ventilation^{2,9}. Analysis of recruitability in the present study
23
24 showed that it was not possible in any of the cases to reduce the driving pressure by 3
25
26 cmH₂O, the reference value defined for responsiveness to recruitment. A possible
27
28 explanation for this finding is that the patients already exhibited safe driving pressures
29
30 before the start of the protocol. Evidence indicates that patients with high driving
31
32 pressures best respond to protective strategies¹⁰. However, initial improvement in
33
34 oxygenation was observed in most patients. The best PEEP found in the confirmed cases
35
36 was relatively high, 13 and 17 cmH₂O, in agreement with the literature^{4,8}. It must be
37
38 stressed that in three patients the titrated PEEP was lower than the initially adjusted PEEP,
39
40 a finding illustrating the complexity of protective ventilation in these patients.
41
42
43
44

45 Both patients with confirmed infection died. The presence of comorbidities is
46
47 recognized as a risk factor for severe outcomes in patients infected with influenza¹¹.
48
49 Comorbidities were found in all patients of the study. The early initiation of treatment
50
51 with antiviral medication (within 48 h) is considered a protective factor¹². In the patients
52
53 with fatal outcome, treatment was initiated late, 4 to 5 days after the onset of symptoms.
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Laboratory tests for the diagnosis of influenza have limitations that can produce misleading results. In our cases, RT-PCR was used, which shows sensitivity around 80.0% and specificity of 95%¹³. However, we cannot definitively rule out that patients without laboratory confirmation did not actually have influenza virus infection. We therefore included two patients without laboratory confirmation.

Despite the small sample size, the reported findings are considered relevant. There is a lack of trials on mechanical ventilation involving patients with influenza and this study provides some insight on how to apply a protective mechanical ventilation strategy to this population. The use of a real-time lung monitoring tool to individualize the ventilation strategy applied, such as electrical impedance tomography, might help to optimize the proposed strategy.

References

1. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus and bacterial co-infection in the United States. *Crit Care Med.* 2012 May; 40(5): 1487-1498. doi:10.1097/CCM.0b013e3182416f23.
2. Cornejo R, Tobar E, Diaz G, Romero C. Systematic approach to severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. *Minerva Anestesiologica.* 2011; 77 (5):510-521.
3. Venkatesgowda PM, Rao SM, Harde YR, Raut MK, Mutkule DP, Munta K, Rao MV. Prone position and pressure control inverse ratio ventilation in H1N1 patients

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
60

- with severe acute respiratory distress syndrome. *Indian J Crit Care Med.* 2016; 20:44-9.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017. Available at www.saude.gov.br/bvs. Accessed 2 August 2018.
5. Barbas CS, Ísola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014; 26(2):89-121.
6. Opasich C, De Feo S, Pinna GD, Furgi G, Pedretti R, Scrutinio D, et al. Distance walked in the 6-minute test soon after cardiac surgery: toward an efficient use in the individual patient. *Chest.* 2004;126(6):1796-801.
7. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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):1301-1308.
8. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1721-5.
9. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006; 34:1311-1318.
10. Zampieri FG, Costa EL, Iwashyna TJ, Carvalho CRR, Damiani LP, Taniguchi LU, Amato MPB, Cavalcanti AB. Heterogeneous effects of alveolar recruitment in

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

acute respiratory distress syndrome: a machine learning reanalysis of the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2019. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.026

11. Coleman LB, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas SM. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high-versus low-and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respiri Viruses*. 2018; 12:22–29.
12. Miller PE, Rambachan A, Hubbard RJ, Li J, Meyer AE, Stephens P, et al. Supply of neuraminidase inhibitors related to reduced influenza A (H1N1) mortality during the 2009–2010 H1N1 pandemic: an ecological study. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2013;7(2), 82–86.
13. Maignan M, Viglino D, Hablot M, Termoz Masson N, Lebeugle A, Collomb Muret R, et al. Diagnostic accuracy of a rapid RT-PCR assay for point-of-care detection of influenza A/B virus at emergency department admission: A prospective evaluation during the 2017/2018 influenza season. *PLoS ONE*. 2019; 14(5): e0216308.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 2: Parameters of respiratory mechanics in patients who died.

Parameter	Before protocol		After 24 h		After 48 h		After 72 h	
	Patient 2	Patient 3	Patient 2	Patient 3	Patient 2	Patient 3	Patient 2	Patient 3
Cst(ml/cmH ₂ O)	29	25	26	20	30	26	38	21
RR: 60-100								
Cdyn(ml/cmH ₂ O)	23	21	23	24	25	18	31	16
RR: 50-80								
Raw (cmH ₂ O/l/s)	14	19	13	23	17	15	16	16
RR: 2-5								

Legend: Cst: static compliance; Cdyn: dynamic compliance; AWR: airway resistance; RR: reference range.

Source: Opasich et al. (6).

Table 1: Clinical characteristics and mechanical ventilator parameters of the patients submitted to the protective mechanical ventilation protocol.

Parameters	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age (years)	63	52	65	68
Sex	M	F	M	M
Comorbidities	SAH, chronic AF, Hypothyroidism, RTV	SAH, obesity	Smoking: 15.9 pack-years	Hypogonadotropic hypogonadism, aortic and tricuspid regurgitation, hepatic steatosis, CRF, nephrolithiasis
APACHE II	25	17	9	25
Hemodialysis	Yes	Yes	No	No
Secondary infections	Bacterial PNM	Bacterial PNM	Bacterial PNM	Bacterial PNM
Vaccination	No	No	No	Yes
Influenza confirmation	No	Yes	No	Yes
Corticosteroids	Yes	Yes	No	Yes
Antiviral	Oseltamivir	Oseltamivir	Oseltamivir	Oseltamivir
Interval between symptomatic onset and beginning of antiviral use (days)	2	5	3	4
Ventilator parameters				
PEEP (cmH ₂ O)				
Basal	14	16	12	15
2h after protocol completion	7	17	5	13
ΔP (cmH ₂ O)				
Basal	16	13	9	13
2h after protocol completion	14	11	9	13
PaO ₂ /FIO ₂				
Basal	83.8	58.0	192.0	91.4
2h after protocol completion	154	104.0	184.0	151.0
Number of ARM	3	3	1	3
Duration of MV (days)	25	17	6	4
Length of ICU stay (days)	26	17	12	5
Length of hospital stay (days)	61	17	30	5
Clinical outcome	Discharged	Death	Discharged	Death

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Legend: M: male; F: female; MV: mechanical ventilation; ARM: alveolar recruitment maneuver; ICU: Intensity
care unit; SAH: systemic arterial hypertension; AF: atrial fibrillation; RTV: virus HIV; CRF: chronic renal
failure; PNM: pneumonia; PEEP: positive end-expiratory pressure; ΔP : driving pressure

For Review Only

ANEXO 6: ARTIGO - Estratégia protetora de ventilação mecânica na síndrome respiratória aguda grave por Influenza: revisão sistemática

Re: [FB] Agradecimento pela submissão

De: Jean Louis Peytavin <jlpeytavin@gmail.com>

Enviado: quinta-feira, abril 9, 2020 9:11 PM

Para: Sra Letícia Brito Mendes Pimenta

Assunto: [FB] Agradecimento pela submissão

Sra Letícia Brito Mendes Pimenta,

Agradecemos a submissão do trabalho "Estratégia protetora de ventilação mecânica na síndrome respiratória aguda grave por Influenza: revisão sistemática." para a revista Fisioterapia Brasil.

Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão:

<http://www.portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil/author/submission/4012>

Login: isale_915

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail.

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

Jean Louis Peytavin

Fisioterapia Brasil

Muito obrigado!

Jean-Louis Peytavin

Fisioterapia Brasil

<http://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil>

**Estratégia protetora de ventilação mecânica na síndrome respiratória aguda grave por
Influenza: revisão sistemática.**

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

Leticia Brito Mendes Pimenta¹, Raquel Annoni², Luciana de Almeida Silva Teixeira³.

¹Departamento de Fisioterapia Aplicada, Universidade Federal do Triângulo Mineiro- UFTM, Uberaba, MG, Brasil. <http://orcid.org/0000-0001-5802-0184>

Titulação: Doutoranda Programa de Medicina Tropical e Infectologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

E mail: leticiabmcosta@hotmail.com

²Departamento de Fisioterapia Aplicada, Universidade Federal do Triângulo Mineiro- UFTM, Uberaba, MG, Brasil. <http://orcid.org/0000-0003-2416-7465>

Titulação: Pós-Doutorado no Department of Physiotherapy, The University of Melbourne (UNIMELB-2015).

E mail: raquel.annoni@uftm.edu.br

³Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro- UFTM, Uberaba, MG, Brasil. <http://orcid.org/0000-0002-7197-0982>

Titulação: Doutorado em Medicina Tropical e Infectologia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (2007).

E mail: lalmeidast@gmail.com

Autor correspondente:

Leticia Brito Mendes Pimenta

Departamento de Fisioterapia Aplicada, Universidade Federal do Triângulo Mineiro- UFTM
Av. Frei Paulino, nº 30 - Bairro Abadia - CEP: 38025-180 -Uberaba, MG, Brasil.

Tel: 3700-6000

leticiabmcosta@hotmail.com

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

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a estratégia protetora de ventilação mecânica na 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, Cochrane, LILACS, MEDLINE, Scopus, Web of Science, Science Direct, CINAHL e SAGE, entre 2009 a 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 408 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.

Conclusões: 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; Virus influenza; Ventilação mecânica.

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

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 and increasing survival.

Methods: Systematic literature review with the PRISMA-P 2015 protocol. The search strategy was performed in the PubMed, Cochrane, LILACS, MEDLINE, Scopus, Web of Science, Science Direct, CINAHL and SAGE databases. The search resulted in a total of 408 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.

Conclusions: 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: Acute respiratory distress syndrome; Influenza virus; Mechanical ventilation.

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 - *ventilador 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 sobrevivência?”

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo

Essa revisão sistemática foi conduzida de acordo com guia PRISMA-P 2015[14]. (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) (Anexo1). O protocolo encontra-se em processo de registro no banco de dados PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews).

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, 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 respiratoria del adulto OR Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo OR acute respiratory distress syndrome OR síndrome de dificultad respiratoria aguda OR Síndrome do Desconforto Respiratório em Adultos OR respiratory distress syndrome in adults OR síndrome de dificultad respiratoria en adultos
- 2) Orthomyxoviridae OR Mixovirus OR Virus da Influenza OR influenza virus OR virus de la gripe OR Virus das Gripes OR flu virus OR Virus de Gripe OR virus de la influenza OR Virus de Gripes
- 3) Respiração Artificial OR Respiration, Artificial OR Respiración Artificial OR Ventilação Mecânica OR mechanical ventilation OR ventilacion mecánica.
- 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 408 referências (Figura 1). Após a remoção de 125 artigos duplicados, 283 títulos foram selecionados quanto à relevância em relação à questão PICO. Foram excluídos 222 artigos, entre revisões, abstracts, estudos de caso, editoriais ou ausência de abordagem do tema. Em relação aos resumos, 61 foram avaliados e 49 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 pacientes apresentarem SDRA ou estarem em ventilação mecânica (VM). Portanto, os textos completos de 12 artigos foram revistos, sendo 11 excluídos devido ausência de comparação entre estratégias ou ausência de descrição da estratégia ventilatória empregada.

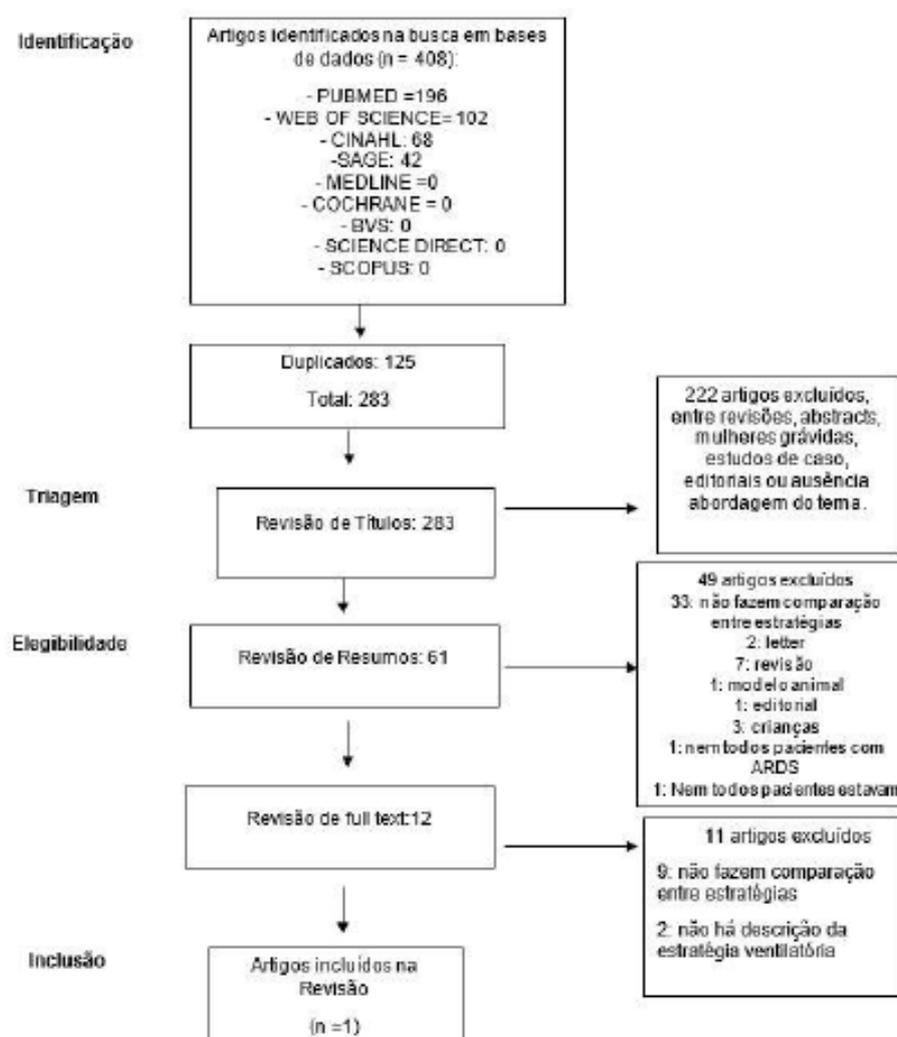


Figura 1. Modelo de diagrama de fluxo.

Fonte: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009; 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000.

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: sobrevivida 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 1).

Tabela1: 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 2) [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 2: 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 3). 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 3: Características dos estudos excluídos.

Autor Ano País	Design de estudo	População	Comparação	Resultados	Conclusão	Motivo da exclusão
Bonastr e et al, 2012, Espanha	Estudo prospectivo, observaciona l 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 comparaçã o com a estratégia protetora. Inclui pacientes menores de 18 anos.

Chan et al, 2010, Hong Kong	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	Estudo observacional, retrospectivo.	N: 263 Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado 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 SDRA.	Não há comparação com a estratégia protetora.

Cianchi et al, 2011, Itália	Estudo observacional retrospectivo	<p>N: 12</p> <p>Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado e necessidade de VM</p> <p>ECMO: 7 Estratégia protetora: 5</p> <p>Coinfecção e comorbidades: apenas nos pacientes com ECMO.</p>	Não há	<p>Nenhuma complicação importante ocorreu durante uso da ECMO.</p> <p>Mortalidade: 8,3%.</p> <p>O uso rotineiro do ultra som pulmonar limitou o número de exames radiológicos e diminuiu a necessidade de transporte, evitando a desconexão transitória do ventilador.</p>	<p>Uso da ECMO foi seguro e viável.</p> <p>O ultra-som pulmonar é um meio eficaz para a avaliação diária de pacientes com SDRA.</p>	Não há comparação com a estratégia protetora.
Cornejo, 2011, Chile	Estudo observacional, prospectivo.	<p>N: 19</p> <p>Idade: 41 ± 13 anos.</p> <p>APACHE II: 16±7 SOFA: 8±4.</p> <p>Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado e necessidade de VM.</p> <p>Tempo entre início dos sintomas e início do tratamento antiviral: 5,1 ± 2,6 dias.</p> <p>Pacientes receberam abordagem sistemática que envolvia</p>	Não há	<p>PaO₂/FiO₂ ≤ 200 antes da VM: 100% pacientes.</p> <p>SDRA: 16 pacientes.</p> <p>Terapia de resgate com posição prona: 10 e ECMO : 2 (um paciente exigiu as duas terapias).</p> <p>Tempo VM: 16 ± 13 dias.</p> <p>Tempo de permanência UTI e hospitalar: 18 ± 12 e 28 ± 17 dias, respectivamente.</p> <p>Mortalidade: 21%</p>	<p>Hipoxemia grave e alta taxa de terapias de resgate foram observadas.</p> <p>Mortalidade menor que a relatada anteriormente e em populações comparáveis, o que pode estar relacionado ao uso de uma abordagem sistemática para estratégias terapêuticas ventilatórias e não ventilatórias.</p>	Não há comparação com a estratégia protetora.

		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.				
Davies et al, 2009, Austrália e Nova Zelândia	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. Gênero: 50% masculino. Comorbidades prevalentes: obesidade, asma e diabetes.	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.

Funk et al, 2013, Canadá	Estudo observacional, retrospectivo	<p>N: 94</p> <p>Óxido nítrico inalatório: 9</p> <p>Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRA.</p> <p>Idade do grupo óxido nítrico: 24.7 (8.8).</p> <p>Gênero: 66% feminino.</p> <p>IMC: 35.3 (7.4)</p> <p>APACHE II: 21.9 (7.6).</p>	<p>Comparação a pacientes que receberam NO com aqueles que não receberam NO.</p>	<p>Houve melhora significativa e sustentada na relação PaO₂/FIO₂ e PaO₂.</p> <p>Não melhorou as trocas gasosas o suficiente para permitir a remoção precoce da ventilação mecânica.</p> <p>Não houve diferença na mortalidade nos pacientes que receberam óxido nítrico.</p>	<p>O óxido nítrico inalatório pode ser considerado em pacientes com hipoxemia grave quando a SDRA é derivada de uma origem respiratória tratável.</p>	<p>Não há comparação com a estratégia protetora.</p>
Hou et al, 2012, China	Estudo prospectivo.	<p>N: 9</p> <p>Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRA em uso de ECMO.</p> <p>Gênero: 44,4 % feminino.</p> <p>Idade: média 31,2 anos.</p> <p>Todas tinham histórico de gravidez recente ou puerpério.</p>	<p>Não há.</p>	<p>Tempo ECMO: 436.6 ± 652.1 h (67.0–2160.0).</p> <p>Após 1 ano de seguimento, 5 pacientes (55,7%) foram desmamados da ECMO.</p> <p>5 pacientes (55,7%) sobreviveram até alta hospitalar.</p> <p>4 pacientes (44,4%) evoluíram à óbito durante a ECMO.</p> <p>Tempo de internação UTI e hospitalar: 4-204 dias (mediana, 32) e 4-234 dias</p>	<p>O uso da ECMO em pacientes críticos com SDRA relacionada à influenza A (H1N1) foi viável e eficaz.</p> <p>Porém, é um tratamento tecnicamente exigente.</p> <p>O sucesso depende da seleção cuidadosa dos pacientes.</p>	<p>Não há comparação com a estratégia protetora.</p> <p>Inclui pacientes menores de 18 anos.</p>

				(mediana, 38), respectivamente. Não houve diferença significativa entre sobreviventes e não sobreviventes nos parâmetros rastreados.		
Jog et al, 2013, India	Estudo coorte retrospectivo	N: 19. Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associado 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 PaO2/FiO2 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 ventilador nesses pacientes.	Não há comparação com a estratégia protetora.

Pham et al, 2013, França	Estudo coorte prospectivo	<p>N: 123</p> <p>Diagnóstico de influenza A (H1N1) confirmado associada a SDRAs em uso de ECMO.</p> <p>Idade: média 42 anos.</p> <p>Gênero: 50% masculino.</p> <p>76% tinham fatores de risco para complicações: Gravidez ou pós-parto 15%, IMC 30,5 (8,5) kg/m².</p> <p>Infecção bacteriana concomitante: 23%.</p> <p>Choque séptico: 49%.</p>	Coorte entre pacientes com ECMO e sem ECMO.	<p>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%).</p> <p>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.</p> <p>Complicações relacionadas à ECMO: 65 (53%).</p>	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	Estudo retrospectivo	<p>N: 82</p> <p>Diagnóstico de SDRAs.</p> <p>Diagnóstico de influenza: 23 (38,3%).</p> <p>Gênero: 50% masculino.</p> <p>Idade: 47.7 +/- 23.5.</p>	Coorte de pacientes com SDRAs associados à H1N1 com SDRAs não H1N1.	<p>Pacientes com SDRAs associadas ao H1N1 eram mais jovens, com um índice de massa corporal maior, mais propensos a receber ventilação mecânica logo após o início dos sintomas.</p> <p>Apresentaram pior gravidade e oxigenação.</p>	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 falência	Não há comparação com a estratégia protetora.

				<p>Necessitaram de altos níveis de PEEP e terapias de resgate.</p> <p>Os escores de lesão pulmonar (LIS) foram significativamente piores em pacientes com SDRA associada ao H1N1.</p>	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 sobrevivente [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 traz 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 com 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 convencional³⁷. 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. Ensaio clínico controlado 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 adjuvante 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, porém 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].

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 avaliaram 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.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Influenza (seasonal) news release 2019 https://www.who.int/news-room/detail/11-03-2019-who-launches-new-global_influenza-strategy (accessed jan 14, 2020).
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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/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. <https://doi.org/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: 710–715. <https://doi.org/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; 89:1373–1381. <https://doi.org/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. *Current Therapeutic Research*. 2013; 75: 83–87. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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):933-937. <https://doi.org/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):1211-1213. <https://doi.org/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):745-747. <https://doi.org/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): 1487–1498. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018166>
13. L. Töpfer, Menk M, Weber-Carstens S, Spies C, Wemecke KD, Uhrig A, et al. Influenza A (H1N1) vs non-H1N1 ARDS: Analysis of clinical course. *Journal of Critical Care*. 2014; 29: 340–346. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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). <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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*. 2010; 16 (6):447-54. <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): 378-385. <https://doi.org/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. <http://www.biomedcentral.com/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. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1535>.
23. Funk, D. J.; 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0815OC>.
26. Jog S, Patel D, Dravid T, Rajhans P, Akole P, Pawaret B, 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. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2878-z>.
27. Comejo 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*. 2011; 77 (5): 510-21. <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; 362:1708–1719. <https://doi.org/10.1056/NEJMc100025>.
29. van Riel D, den Bakker MA, Leijten LM, Chutinimitkul S, Munster VJ, de 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: 1614–1618. <https://doi.org/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):347-354. <https://doi.org/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):1301-1308. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181cde600>.
33. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009; 302: 1880-7. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. *British Journal of Anaesthesia.* 2019; 123 (1): 88-95. <https://doi.org/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):406-411. <https://doi.org/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. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2017; 36(11), 833–842. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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 Database of Systematic Reviews.* 2016; Issue 6. Art. No.: CD002787. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002787.pub3>.