

Artigo original

## Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Secundária à Infecção por Influenza A H1N1.

Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to Influenza A H1N1 Infection.

Marcelo Kalichshtein<sup>1</sup>, Gustavo F. Nobre<sup>1</sup>.

### RESUMO

O objetivo desta revisão foi descrever as possíveis complicações respiratórias decorrentes da infecção pelo vírus influenza A H1N1, sua fisiopatologia, diagnóstico e opções terapêuticas.

Enquanto a maioria das infecções por influenza desenvolve uma doença leve e autolimitada, alguns casos podem evoluir para insuficiência respiratória aguda hipoxêmica ao desenvolver um quadro de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Em 2009, durante a epidemia de influenza H1N1, ocorreram vários relatos de pacientes com hipoxemia que vinham a necessitar de suporte ventilatório (invasivo ou não invasivo). Casos graves da doença foram relatados mais frequentemente em alguns grupos específicos, tais como gestantes e, surpreendentemente, em jovens sem comorbidades. As taxas de admissão e óbito em unidades de terapia intensiva foram bem superiores às observadas nos casos de influenza sazonal.

Desde seu descobrimento em 2009, a pneumonia viral relacionada ao H1N1 se tornou uma importante e reconhecida causa de insuficiência respiratória hipoxêmica em todo o mundo. Logo, o imediato reconhecimento da SDRA secundária ao H1N1 e sua imediata terapia ventilatória acarretam melhor prognóstico.

**Descritores:** síndrome do desconforto respiratório do adulto; vírus da Influenza A subtipo H1N1; respiração artificial.

### ABSTRACT

The aim of the present review was to describe the respiratory complications that can occur after infection with the influenza A (H1N1) virus, as well as the pathophysiology of the infection, its diagnosis, and the therapeutic options.

Although most influenza infections are mild and self-limiting, cases in which the patient develops acute respiratory distress syndrome (ARDS) can progress to hypoxemic acute respiratory failure. In 2009, during the H1N1 influenza epidemic, there were several reports of hypoxemic patients requiring invasive or noninvasive ventilatory support. One unexpected aspect of the epidemic was that such cases were more prevalent in pregnant women and young people without comorbidities. The rates of admission to and mortality in the intensive care unit were above those observed among cases of seasonal influenza.

Since its identification in 2009, H1N1 pneumonia has become a leading cause of hypoxemic respiratory failure worldwide. Early recognition of H1N1-induced ARDS and prompt initiation of ventilatory support can improve prognoses in cases of ARDS secondary to H1N1 infection.

**Keywords:** adult respiratory distress syndrome; influenza A Virus, H1N1 subtype; respiration, artificial.

1. Unidade de Terapia Intensiva, Casa de Saúde São José, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

### **Influenza A e Síndrome Respiratória Aguda Grave**

Em 2009, surgiu um novo tipo de influenza A, sub-tipo H1N1. O surto inicial da nova influenza A ocorreu no México e nos EUA (1,2), tendo se espalhado rapidamente com mais de 2.000 casos confirmados no primeiro mês. Em junho de 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) subiu o nível de alerta para 6, declarando a nova cepa de H1N1 como pandêmica, sendo essa a primeira pandemia global desde 1968 (3). Em outubro de 2009, o presidente dos EUA declarou estado de emergência nacional. Na Austrália, aproximadamente 5% da população foi acometida pela doença (1). Na Argentina, ocorreram 1.390.566 casos com 617 mortes (4,4% dos hospitalizados) (4). Até o início de 2010, a gripe A H1N1 havia causado cerca de 18.000 mortes em 214 países (5). Em agosto de 2010, com a redução do número de casos, a OMS declarou o fim da pandemia de H1N1, com a expectativa de um retorno sazonal (6).

### **H1N1 no Brasil e Diagnóstico Laboratorial**

Dados do Ministério da Saúde, resultantes da avaliação de 47 semanas epidemiológicas (SEs), revelaram que a infecção por H1N1 caracterizava-se por febre, tosse e dispneia e estava presente em todas as regiões do país (7), sendo a maior incidência na SE 31, com redução de 99% nas notificações entre a SE 31 e 47. A região mais afetada foi a Sul, seguida da região Sudeste.

Foram confirmados mais de 30.000 casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), sendo a influenza pandêmica (H1N1) responsável por 93% dos casos observados nesse período. No Brasil, a taxa de incidência foi de 14,5 casos para cada 100.000 habitantes. A mediana de idade foi de 25 anos, com maior incidência entre os menores de 2 anos e naqueles com idades entre 20 e 29 anos.

O diagnóstico é feito principalmente pela pesquisa rápida em swab de nasofaringe através de *real-time polymerase chain reaction* (*real-time* PCR; reação em cadeia da polimerase em tempo real). No Brasil, do total de 33.173 amostras analisadas, 69% foram positivas para H1N1. Cabe ressaltar que aproximadamente 10% dos pacientes com pneumonite viral apresentavam resultados falso-negativos na pesquisa por *real-time* PCR na nasofaringe. Nesses casos, a pesquisa em aspirado traqueal pode elevar a sensibilidade (8).

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de SRAG encontram-se doenças respiratórias prévias, seguidas de doenças cardiovasculares, renais e hematológicas, assim como uso de drogas imunossupressoras e obesidade. No grupo das mulheres afetadas, 22,9% dos casos ocorriam em gestantes (7).

A taxa de óbito dos casos de SRAG no Brasil foi de 5,8% (1.632 casos), bem acima da taxa geral de mortalidade observada na influenza pandêmica, de 0,85 em cada 100.000 habitantes. Dentre os casos que evoluíram ao óbito, 54% apresentaram pelo menos uma co-

morbidade, sendo a mais frequente as comorbidades cardiovasculares, seguidas das respiratórias (7).

### **Patologia**

A maioria dos pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) secundária a influenza H1N1 apresentava macroscopicamente pulmões "pesados", com edema difuso, áreas de consolidação e hemorragia (9). A patologia revela dano alveolar difuso, eventualmente com hemorragia e bronquiolite necrotizante. Observam-se microtrombos em mais de 30% dos casos. A pesquisa tecidual do vírus é quase sempre positiva através de *real-time* PCR. Evidências de infecção bacteriana associada são vistas em 38% dos casos.

### **Manifestações Clínicas e Radiológicas Respiratórias**

As manifestações comuns são febre acima de 37,8°C, tosse e dor de garganta (10). A gravidade é dividida em três grupos:

- Leve: quando não ocorre dispneia ou maiores alterações no estado geral
- Progressiva: quando além dos sintomas usuais, ocorrem dor torácica, piora da oxigenação, hipotensão, confusão mental, desidratação e exacerbação de doenças crônicas, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal, diabetes, entre outras
- Grave: quando ocorre hipoxemia que demanda oxigênio suplementar ou ventilação mecânica, radiografia de tórax alterada, encefalite, choque, miocardite, rabdomiólise ou superinfecção bacteriana.

Ocorreram diversos relatos de SDRA grave na pandemia de influenza A (11-15), sendo a causa mais comum, nesse grupo, a pneumonite viral (9). Os pacientes evoluíam com hipoxemia progressiva e grande esforço ventilatório e chegavam ao hospital 2-6 dias após o início dos sintomas, sendo, em geral, admitidos no centro de terapia intensiva nas primeiras 24 h (14). Apresentavam hemoptise, escarro purulento e crepitações difusas. A média da relação pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio era de 147 mmHg (16). A causa mais comum de morte nesse grupo foi hipoxemia refratária. Observou-se, também, que aqueles que desenvolveram SDRA apresentavam maior concentração de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, assim como maior propensão a desenvolver superinfecção bacteriana, miocardite e viremia (17-19).

Achados laboratoriais incluíam elevação da desidrogenase láctica, da creatinofosfoquinase e linfopenia (20). Aproximadamente 66% apresentavam infiltrados pulmonares compatíveis com SDRA (21). Observou-se que o H1N1 pode ser causa de embolia pulmonar, sendo que essa poderia ser a principal causa de morte durante a pandemia. Logo, a pesquisa de embolia pulmonar deve ser sempre lembrada nos casos graves de falência respiratória associada ao H1N1 (22).

## **Tratamento da Infecção Pulmonar por H1N1**

### **Tratamento Medicamentoso**

#### *Inibidores da Neuraminidase (Oseltamivir e Zanamivir)*

O tratamento com inibidores da neuraminidase comprovadamente reduz a gravidade e a mortalidade da doença. Apesar de menos utilizado no nosso meio, o zanamivir (Relenza®) é a droga de escolha para aqueles capazes de realizar a inalação adequada do medicamento ou quando há evidências de má absorção intestinal, por também estar disponível em apresentação venosa. O oseltamivir (Tamiflu®), em pacientes com mais de 40 kg, é recomendado na dose de 75 mg a cada 12 h por 5 dias, tendo maior eficácia quando utilizado nas primeiras 48 h após o início dos sintomas. Os órgãos públicos recomendam que, em casos de SRAG ou em casos com o uso concomitante de medicamentos imunossupressores, o tratamento seja imediatamente iniciado e que a dose seja de 150 mg a cada 12 h, estendendo a duração do tratamento por 10 dias, iniciando-se o medicamento mesmo que já tenham se passado as 48 h iniciais (7,23).

#### *N-acetilcisteína*

Há relatos de que o uso desse medicamento possa atenuar a ação de citocinas, com melhora clínica na SDRA causada por H1N1 quando associado ao inibidor da neuraminidase (24).

### **H1N1 e SDRA - Além do Tratamento Medicamentoso**

#### *Ventilação Mecânica*

Devido ao alto risco de disseminação viral, o paciente deve ser imediatamente colocado em isolamento respiratório e de contato, em ambiente preferencialmente com pressão negativa. Em caso da impossibilidade de internação por coorte (área separada para os pacientes com suspeita de gripe), a distância entre os leitos deve ser, no mínimo, de 1 m. Os leitos de pacientes com SRAG devem estar sinalizados quanto ao isolamento respiratório. Caso o paciente esteja intubado, devem ser estabelecidas medidas para minimizar a aerossolização, através do uso de sistemas fechados de aspiração, espaçadores na via inspiratória para a administração de medicamentos inalados e filtros na via expiratória do circuito ventilatório (7,23). Os visitantes dos pacientes também devem ser adequadamente informados quanto às medidas de proteção.

Os casos de sucesso com tentativa de ventilação não invasiva foram nos grupos de menor gravidade. A maioria dos casos não obteve êxito, retardando a intubação e aumentando o risco maior de disseminação de aerossóis e gotículas contaminadas com o vírus (16). Assim, a ventilação não invasiva deve ser evitada nesse grupo. Caso utilizada, essa deve ser realizada em um ambiente com segurança ambiental de isolamento apropriado.

A estratégia de ajuste da ventilação mecânica na SDRA secundária ao H1N1 em nada difere dos ajustes

usuais preconizados nessa condição, devendo ser respeitados os princípios da ventilação protetora (25):

- Utilizar volume corrente de até 6 ml/kg
- Limitar a pressão máxima (platô) nas vias aéreas em torno de 30 cmH<sub>2</sub>O
- Limitar a pressão de distensão (pressão máxima ou platô) — *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) em 15-25 cmH<sub>2</sub>O
- Ajustar PEEP para obter melhor oxigenação com fração inspirada de oxigênio menor que 60%
- Evitar a sobrecarga hídrica

A grávida com falência respiratória por H1N1 necessita retirar o conceito, sempre se avaliando a relação entre o risco e o benefício.

O tratamento clínico não deve ser esquecido, com o controle da função cardíaca, da volemia e de níveis adequados de hemoglobina sanguínea, estabelecendo uma boa oferta de oxigênio aos tecidos. Atenção também deve ser dada à redução da demanda de oxigênio, através do tratamento de febre, calafrio e tremores e da redução do esforço ventilatório por sedação e analgesia, assim como pelo ajuste do adequado fluxo inspiratório de ar no ventilador.

Ocasionalmente ocorre hipoxemia crítica, apesar das estratégias já descritas, o que exige estratégias alternativas de “salvamento”, que são explicitadas a seguir.

#### *Ventilação Prona*

Apresenta como benefícios a redução de atelectasia e a melhora da relação ventilação-perfusão. Leva também a melhora na mecânica ventilatória, drenagem de secreções, aumento do volume expiratório final dos pulmões, além de ajudar na descompressão dos pulmões pelo coração, com evidências de melhora na oxigenação, mas não na mortalidade (26-28). Levando em consideração ainda as possíveis dificuldades logísticas e possíveis complicações, essa técnica deve ser usada com cautela em situações de hipoxemia refratária e por equipes experientes. Durante a epidemia de H1N1, a ventilação prona foi adotada em um paciente com insuficiência respiratória grave, não responsiva a oseltamivir oral, provavelmente por íleo parálitico. Associado à ventilação prona, foi iniciado o uso endovenoso de zanamivir. Após 10 dias de tratamento, houve negatização da pesquisa do H1N1 no lavado broncoalveolar e melhora ventilatória (29).

#### *Manobras de Recrutamento*

São estratégias que levam ao uso intencional, por curto espaço de tempo, de altas pressões transpulmonares, em um esforço para abrir unidades alveolares com atelectasias. O objetivo é melhorar a troca gasosa e limitar a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. Não há estudos demonstrando impactos positivos na mortalidade. Deve ser feita em casos de hipoxemia refratária à estratégia convencional e por grupos com experiência. A maior eficácia ocorre

no subgrupo de pacientes com evidência radiológica de atelectasia ou de infiltrado em vidro fosco. Existem algumas técnicas que podem ser utilizadas, como a insuflação sustentada por 20-30 s com pressão de 30-45 cmH<sub>2</sub>O e a elevação progressiva da pressão controlada e da PEEP por vários minutos (30-33).

#### *Vasodilatadores Inalados*

A hipoxemia refratária pode levar à vasoconstrição hipóxica e consequente elevação da pressão arterial pulmonar. Alguns segmentos são mais afetados que outros, contribuindo mais para o efeito *shunt* clinicamente presente. O objetivo dessa modalidade terapêutica é redistribuir o fluxo sanguíneo para as áreas menos acometidas, reduzindo o efeito *shunt*, a vasoconstrição hipóxica e a sobrecarga ao ventrículo direito. Os agentes utilizados são o óxido nítrico e a prostaciclina.

- **Óxido Nítrico:** melhora a fisiologia (mudança em torno de 15% comparado ao nível basal), mas não o tempo de ventilação mecânica ou a sobrevida. O óxido nítrico é recomendado apenas para doença intratável. Quando o óxido nítrico for eficaz em melhorar os parâmetros fisiológicos, essa melhora é rapidamente vista. O óxido nítrico inalado deve ser iniciado a 5 ppm, e a dose deve ser revista a cada 30 min, até um máximo de 40 ppm. A menor dose efetiva deve ser mantida. Caso não ocorra resposta, o tratamento deve ser interrompido. Cuidados devem ser tomados quanto à possibilidade de metemoglobinemia. A retirada deve ser lenta, a fim de evitar efeito rebote (34,35).

- **Prostaciclina Inalada (Epoprostenol):** não há estudos que comprovem seu efeito na mortalidade. A prostaciclina é recomendada apenas na doença grave refratária. É utilizada por nebulização via circuito do ventilador. Existem dois sistemas de nebulização apropriados (Aeroneb® e MiniHEART®). A prostaciclina não deve ser misturada com outras medicações. A dose inicial deve ser 20.000 ng/ml. Caso não ocorra resposta fisiológica em 30 min, deve ser interrompida. No caso de resposta positiva, a dose deve ser inicialmente mantida e depois titulada para a menor dose eficaz. A retirada deve ser gradual, para evitar hipertensão rebote (35).

#### *Modos Ventilatórios Alternativos*

- **Ventilação com Liberação de Pressão nas Vias Aéreas:** integra ventilações controladas a pressão e espontâneas. Teoricamente, permite o recrutamento alveolar adicional sem a necessidade de níveis elevados de PEEP ou de alto volume corrente. Não há dados que indiquem benefícios na mortalidade. Tem como potencial benefício reduzir a necessidade do uso de bloqueadores neuromusculares.

- **Ventilação com Alta Frequência:** é o uso de frequência respiratória acima de 60 ciclos/min, podendo

chegar até 900 ciclos/min, o que teoricamente reduziria a variação de pressão alveolar, minimizando a lesão induzida pela ventilação (36,37).

#### *Corticosteroides*

De acordo com a orientação da OMS, corticosteroides não devem ser utilizados como rotina no tratamento de pacientes com H1N1. Baixas doses podem ser consideradas no caso de pacientes com choque séptico grave. Entretanto, Quispe-Laime et al. estudaram a resposta ao tratamento conjunto com oseltamivir e corticoterapia prolongada em doses moderadas (38), demonstrando benefício do uso do corticosteroide associado ao tratamento antiviral em 92% dos pacientes, com mortalidade de 18,7%. O documento oficial da OMS descreve ainda que o uso prolongado pode levar a graves complicações, incluindo o possível prolongamento da replicação viral, levando à necessidade de terapia antiviral continuada (39).

#### *Oxigenação com Membrana Extracorpórea*

Trata-se de uma terapia extrema, a ser usada nos casos de insuficiência respiratória intratável. O objetivo é normalizar artificialmente as trocas gasosas e minimizar a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. Pode ser usada por longos períodos de tempo, permitindo a recuperação do tecido pulmonar lesado. Historicamente, a oxigenação com membrana extracorpórea para influenza foi utilizada em populações pediátricas e neonatais, com taxa de sobrevida acima de 50% (40). Durante a epidemia de H1N1, foi utilizada com sucesso em casos na Austrália e na Nova Zelândia (41), com 70% de sobrevida e alta do centro de terapia intensiva. Essa técnica parece ter um papel relevante na SDRA por H1N1 de difícil tratamento.

## **CONCLUSÕES**

Obter o sucesso no tratamento da insuficiência respiratória grave, decorrente da epidemia de H1N1 em 2009, demandou um alto nível de suporte em terapia intensiva. A população atingida incluiu jovens, com boa qualidade de vida e grandes perspectivas para o futuro, e todo recurso técnico conhecido e disponível deve ser utilizado. A grande maioria dos pacientes foi tratada com sucesso com a modalidade atualmente considerada convencional para o tratamento de SDRA, incluindo baixo volume corrente e níveis elevados de PEEP. Na situação em questão, cabe ressaltar a valiosa contribuição da terapia antiviral precoce e em dose correta para o sucesso terapêutico. Eventualmente, terapias de resgate foram utilizadas. Apesar da oxigenação com membrana extracorpórea e da ventilação prona não serem claramente superiores às técnicas convencionais para o tratamento da SDRA, elas devem ser cogitadas em casos de hipoxemia refratária.

## REFERÊNCIAS

- Webb SA, Pettila V, Seppelt I, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009; 361:1925–1934.
- Website da World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico, 24 April 2009. [http://www.who.int/csr/don/2009\\_04\\_24/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html)
- Website da World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html)
- Estenssoro E, Rios FG, Apezteguia C, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182:41–48.
- \*\* Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:2039. (artigo de revisão extremamente abrangente e didático)
- Website da World Health Organization. In focus: H1N1 now in the post-pandemic period. August 10, 2010. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>.
- Website do Ministerio da Saude do Brasil: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo\\_de\\_manejo\\_clinico\\_05\\_08\\_2009.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_de_manejo_clinico_05_08_2009.pdf)
- Fowler RA, Jouvett P, Christian M, Kumar A. Critical illness due to influenza A 2009 H1N1. *Critical Care Rounds*. 2009 October:1–1
- Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:72–79.
- Website do CDC: United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
- Website da World Health Organization. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Weekly epidemiological record* 2009; 84:185. <http://www.who.int/wer/2009/wer8421.pdf>
- Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista, E, Chotpitayasunondh, T, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010; 362:1708.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302:1896.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009; 361:1935-1944.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009; 361:680.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302:1872–1879.
- To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:850.
- Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) – United States, May-August 2009. *MMWR* 2009; 58:1-4.
- Palacios G, Hornig M, Cisterna D, et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One*. 2009; 4:e8540.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009; 361:68.
- Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193:1488.
- Mollura DJ, Asnis DS, Crupi RS, et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1)". *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193 (6): 1500–3.
- Website: Rio contra Gripe A <http://www.ricontragripea.rj.gov.br/conteudo/profissionais.asp>
- Lai KY, Ng WY, Osburga Chan PK, et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann Intern Med*. 2010; 152:687.
- [http://www.ardsnet.org/system/files/vent-w\\_hipeepcard\\_0.pdf](http://www.ardsnet.org/system/files/vent-w_hipeepcard_0.pdf)
- Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004; 292(19):2379-87.
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(8):568-73.
- Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(11):1233-9.
- Gristina G, Nardi G, Orazi D, et al. Prone Positioning and Intravenous Zanamivir may Represent Effective Alternatives for Patients with Severe ARDS Virus A (H1N1) Related Pneumonia in Hospitals with no Access to ECMO. *Crit Care Res Pract*. 2010; 2010:146456.
- Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med*. 1999; 25(11):1297-301.
- Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson D, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 2003; 31(11):2592-7.
- Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006; 354(17):1775-86.
- Fan E, M. Wilcox E, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(11):1156-63.
- Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(13):1603-9.
- Walrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1996; 153(3):991-6.
- Bollen CW, van Well GT, Sherry T, et al. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2005; 9:430-439.
- Ferguson ND, Chiche J-D, Kacmarek RM, et al. Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: the Treatment with Oscillation and an Open Lung Strategy (TOOLS) Trial pilot study. *Crit Care Med*. 2005; 33:479-486.
- Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, Meduri GU. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med*. 2010; Jan;36(1):33-41.
- Website do CDC: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0710a1.htm>
- Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:749-52.
- The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009; 302(17):1888-1895.