

**High-flow oxygen therapy in immunocompromised with acute respiratory failure: a review and meta-analysis.**

**Huang et al.**

**J Crit Care 2018;43:300-305.**

**doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.176**

A insuficiência respiratória aguda (IRSPA) é uma complicação frequente e grave dos pacientes imunocomprometidos e está associada a taxa de mortalidade elevada quando é necessário a intubação orotraqueal e a ventilação mecânica invasiva.

A discussão sobre o uso da oxigenoterapia nasal de alto fluxo (ONAF) como estratégia de suporte ventilatório para os pacientes críticos com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica vem ganhando destaque nos últimos anos. Este ano (2018) foi publicada uma revisão sistemática com metanálise sobre a utilização da ONAF em pacientes críticos imunocomprometidos, objeto deste nosso comentário.

Inicialmente, os autores citam que as vantagens da ONAF - melhorar a oxigenação, lavar dióxido de carbono das vias aéreas superiores, gerar pressão positiva expiratória final e proporcionar mais conforto aos pacientes que necessitam oxigenoterapia - recebem atenção para pesquisa. Relatam também que estudos anteriores em pacientes imunocompetentes descrevem a melhora do conforto, diminuição da taxa de intubação e da mortalidade, mas que os estudos em pacientes imunocomprometidos têm amostras modestas e resultados inconsistentes.

Para aumentar o poder estatístico, foi realizada revisão sistemática com metanálise, com o objetivo de verificar a hipótese de que a utilização da ONAF seria mais efetivo para a redução da mortalidade a curto prazo, a taxa de intubação e a permanência na UTI, quando comparado a outras técnicas de suporte respiratório não invasivo em pacientes imunocomprometidos.

*Desfechos primários:*

- mortalidade a curto prazo (definida como mortalidade em UTI, mortalidade hospitalar ou mortalidade em 28 dias)
- taxa de intubação.

*Desfecho secundário:*

- permanência em UTI.

Inicialmente foram selecionados 133 estudos em potencial, e após avaliação e exclusões, foram inclusos na metanálise *7 estudos publicados entre 2015 a 2017 (1 ensaio clínico randomizado[RCT], 2 análises post-hoc de RCTs e 4 estudos retrospectivos), todos conduzidos em UTI, com amostra variando entre 38-180 pacientes; perfazendo um total de 667 pacientes.*

- Quatro estudos avaliaram ONAF vs Oxigenoterapia convencional,
- Dois estudos avaliaram ONAF vs ventilação não-invasiva (VNI),
- Um estudo avaliou ONAF + VNI vs Oxigenoterapia convencional + VNI.

A mortalidade foi descrita em seis estudos observacionais (n=567 pacientes). Os resultados apontaram que o uso de ONAF foi considerada fator de proteção, estando associado com uma redução da taxa de mortalidade (RR=0,66, IC95% 0,52-0,84; p=0,0007), e não houve evidência de heterogeneidade na amostra ( $I^2 = 0\%$ ).

A taxa de intubação também foi menor no grupo que utilizou ONAF (RR= 0,76 CI 95% 0,64 -0,90; p=0,002), e de igual maneira, não houve evidência de heterogeneidade da amostra ( $I^2 = 0\%$ ).

A permanência em UTI foi descrita em cinco estudos (n=511 pacientes) e foi similar entre os grupos que utilizaram ONAF e as demais técnicas (p=0,89).

### **Contextualização no conhecimento atual.**

Nesta metanálise foram inclusos tanto ensaios clínicos randomizados como também estudos observacionais, a fim de testar a efetividade da ONAF para o tratamento da IRespA em pacientes imunocomprometidos. Os resultados dos estudos selecionados quando agrupados sugerem que a utilização da ONAF reduziu significativamente a mortalidade a curto prazo e a taxa de intubação, sem haver

diferença com o tempo de internação em UTI, quando comparados a outras técnicas de suporte respiratório não invasivo. Entretanto, resultados anteriores controversos existem na literatura.

- *iVNictus (2015). Lemiale et al. JAMA 2015;314(16):1711-1719.doi:10.1001/jama.2015.12402.* Ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado em 28 UTIs da França e Bélgica. Objetivo: verificar se a VNI diminuiria a mortalidade em pacientes imunocomprometidos com Iresp hipoxêmica não hipercápica. n= 374 pacientes imunocomprometidos em IRespA do tipo hipoxêmica (sendo excluídos pacientes com hipercapnia), sendo 317 (84%) pacientes oncológicos. Os pacientes foram randomizados para receberem VNI (intervenção) ou oxigenoterapia convencional. Ambos os grupos poderiam utilizar ONAF de acordo com julgamento clínico. O desfecho primário analisado foi a mortalidade em 28 dias e dentre os desfechos secundários a taxa de intubação e a permanência em UTI. O grupo da intervenção-VNI obteve semelhantes taxas de mortalidade em 28 dias quando comparado ao grupo O<sub>2</sub> convencional (24% VNI vs 27% O<sub>2</sub> convencional, p=0,47), semelhante necessidade de intubação/ventilação mecânica invasiva (38% VNI vs 44% O<sub>2</sub> convencional, p=0,20) e também não houve diferença no tempo de internação em UTI ou hospitalar. Como conclusão,

o uso de VNI não diminuiu a mortalidade em 28 dias e a taxa de intubação quando comparado a oxigenoterapia convencional. Ao elencar as limitações do estudo, os autores citam que o uso de ONAF (utilizado em 2/5 dos pacientes) poderia ter diminuído a taxa de intubação e mortalidade (inferior à previamente relatada em outros estudos), apontando a necessidade de estudos que comparem a ONAF x Oxigenoterapia e VNI em pacientes imunocomprometidos.

- *Lemiale et al. (2017).* *Crit Care Med 2017;45(3):e274-e280. Doi:10.1097/CCM.0000000000002085.* Análise post-hoc do estudo iVNIctus, n= 353 pacientes imunocomprometidos que permaneceram na UTI por mais de 02 dias. Objetivo: avaliar o impacto da ONAF na taxa de intubação e na mortalidade em 28 dias, quando comparada a oxigenoterapia convencional. Foram alocados 90 pacientes no grupo ONAF e 90 pacientes no grupo oxigenoterapia convencional utilizando pareamento baseado no escore de propensão. Dentre os 180 pacientes selecionados, incluiu-se também aqueles que utilizaram VNI, o que correspondeu a 91(51%). A utilização da ONAF não esteve associada à diminuição da taxa de intubação (Hazard Ratio 0,42, IC95% 0,11-1,61,p=0,20), nem da mortalidade em 28 dias (Hazard Ratio 0,80, IC95% 0,45-1,42,p=0,45) quando comparado a oxigenoterapia convencional.
- *FLORALI (2015).* *Frat et al N Engl J Med 2015;372:2185-2196. DOI: 10.1056/NEJMoa1503326.* Ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado em 23 UTIs da França e Bélgica, n=310 pacientes em IRespA do tipo hipoxêmica (sendo excluídos pacientes com hipercapnia). Objetivo: verificar se a ONAF ou VNI diminuiria a taxa de intubação em pacientes com IResp hipoxêmica não hipercápnica, quando comparados ao uso de oxigenoterapia convencional. Os pacientes foram randomizados em 3 grupos: VNI, oxigenoterapia convencional sob máscara de venturi ou ONAF. O desfecho primário analisado foi a taxa de intubação em 28 dias e dentre os desfechos secundários a mortalidade em 90 dias e o número de dias livres de ventilação mecânica em 28 dias. Como resultados, o grupo ONAF, Oxigenoterapia convencional e VNI tiveram taxa de intubação/ventilação mecânica invasiva semelhantes (38% vs 47% vs 50%, respectivamente, p=0,18) mas no estrato de pacientes com hipoxemia mais importante (relação PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub><200 mmHg), esta diferença foi identificada (35% vs 53% vs 58% respectivamente, p=0,01). A taxa de mortalidade em 90 dias identificada nos grupos ONAF, Oxigenoterapia convencional e VNI foram 13% vs 22% vs 31% respectivamente, havendo diferença estatística entre os grupos: quando comparados oxigenoterapia convencional vs ONAF, *Hazard Ratio*= 2,01, (IC95% 1,01-3,99, p=0,046); e quando comparados VNI vs ONAF, *Harzard Ratio*= 2,50 (IC95% 1,31-4,78 p=0,006). Portanto, neste estudo, a utilização da ONAF não resultou em diminuição da taxa de intubação e necessidade de ventilação invasiva, mas houve diminuição a mortalidade, quando comparada ao uso da oxigenoterapia convencional e VNI nos com IResp hipoxêmica sem hipercapnia.

- *Frat et al. (2016) Lancet Respir Med 2016; 4(8): 646–52. doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30093-5.* Análise post-hoc do estudo FORALI, n= 82 pacientes imunocomprometidos e destes, 8 (31%) do grupo ONAF, 13(43%) do grupo oxigenoterapia convencional e 17 (65%) do grupo VNI foram intubados em 28 dias ( $p=0.04$ ). O *Odds Ratio* (OR) para a intubação foi maior nos pacientes tratados com VNI do que os tratados com ONAF (OR=4,25, CI95% 1,33-13,56), mas não foi diferente entre os pacientes tratados com ONAF e Oxigenoterapia convencional (OR=1,72, CI 0,57-5,18).

### Pontos para discussão

Os resultados desta metanálise apontaram pela efetividade da ONAF em reduzir a taxa de intubação/ventilação mecânica invasiva e a mortalidade em pacientes imunocomprometidos em IRespA. Embora os estudos que foram avaliados sejam todos em pacientes imunocomprometidos internados na UTI e a amostra não ter evidência de heterogeneidade, em todos estes 7 estudos a amostra era inferior a 200 pacientes e dentre eles havia apenas 1 RCT. A conclusão do artigo deixa exposto que os resultados da metanálise não podem ser considerados recomendação até que os resultados dos dois RCTs de alta qualidade que estão em andamento sejam conhecidos (NCT02978300 e NCT02739451). A efetividade da ONAF neste grupo de pacientes será ratificada após os resultados destes RCTs?