

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**MANOBRA DE HIPERINSUFLAÇÃO COM VENTILADOR MECÂNICO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

MATEUS SASSO SARAIVA

Porto Alegre, 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**MANOBRA DE HIPERINSUFLAÇÃO COM VENTILADOR MECÂNICO UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

MATEUS SASSO SARAIVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Graciele Sbruzzi

Porto Alegre, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Saraiva, Mateus Sasso

MANOBRA DE HIPERINSUFLAÇÃO COM VENTILADOR
MECÂNICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE MANOBRA DE HIPERINSUFLAÇÃO COM VENTILADOR
MECÂNICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE /
Mateus Sasso Saraiva. -- 2017.

53 f.

Orientadora: Graciele Sbruzzi.
Coorientadora: Simone Dal Corso.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2017.

1. ventiladores mecânicos. 2. respiração
artificial. 3. ventilação com pressão suporte . 4.
modalidades de fisioterapia. I. Sbruzzi, Graciele ,
orient. II. Dal Corso, Simone, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

À Deus e aos meus pais e familiares que me apoiaram para tornar possível esta conquista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por permitir essa caminhada, que se iniciou em Uruguaiana na Universidade Federal do Pampa e estendeu se pela residência em paciente crítico na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, onde aprendi a trabalhar e fomentar minha inquietude sobre pesquisas relacionadas à reabilitação.

À Professora Dra. Graciele Sbruzzi que acreditou na minha proposta de pesquisa, sem ter trabalhado previamente comigo, e que me ensinou e abriu portas na pesquisa.

À minha família que sempre me apoiou, acreditando sempre nas minhas escolhas.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	7
Lista de Tabelas.....	8
Lista de Figuras.....	9
Resumo.....	10
Abstract.....	12
1. Introdução.....	14
2. Referencial teórico.....	16
3. Justificativa.....	21
4. Objetivos.....	22
5. Referências bibliográficas do referencial teórico.....	23
6. Artigo.....	26
Resumo.....	27
Abstract.....	29
Introdução.....	31
Métodos.....	32
Resultados.....	34
Discussão.....	36
Conclusão.....	40
Referências bibliográficas.....	41
Tabelas.....	45
Figuras.....	49
7. Conclusões.....	52
8. Considerações finais.....	53

Anexos..... 54

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Cest: complacência estática

Cdin: complacência dinâmica

DP: desvio-padrão

ECRs: ensaios clínicos randomizados

EP: erro padrão

FC: frequência cardíaca

HM: hiperinsuflação manual

HVM: hiperinsuflação com ventilador mecânico

IC: intervalo de confiança

n1: número de sujeito do grupo 1

n2: número de sujeitos no grupo 2

PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono

PAM: pressão arterial média

PaO₂/FiO₂: relação pressão arterial de oxigênio por fração inspiratória de oxigênio.

PAV: pneumonia associada à ventilação mecânica

SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo

UTI: unidade de terapia intensiva

VM: ventilação mecânica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estratégia de busca utilizada no PUBMED.....	45
Tabela 2: Características dos estudos incluídos.....	46
Tabela 3: Avaliação do risco de viés.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo para terapia de expansão pulmonar no paciente na unidade de terapia intensiva em ventilação espontânea e em ventilação mecânica.....	17
Figura 2. Algoritmo para terapia de higiene brônquica de pacientes em unidade de terapia intensiva submetidos à ventilação mecânica.....	18
Figura 3. Fluxograma dos estudos incluídos.....	49
Figura 4. Comparação entre hiperinsuflação com ventilador mecânico vs. hiperinsuflação manual sobre a complacência estática.....	50
Figura 5. Comparação entre hiperinsuflação com ventilador mecânico vs. hiperinsuflação manual sobre a complacência dinâmica.....	50
Figura 6. Comparação entre hiperinsuflação com ventilador mecânico vs. hiperinsuflação manual sobre relação PaO ₂ /FiO ₂	50
Figura 7. Comparação entre hiperinsuflação com ventilador mecânico vs. hiperinsuflação manual sobre o volume de secreção depurado.....	51
Figura 8. Comparação entre hiperinsuflação com ventilador mecânico vs. hiperinsuflação manual sobre PaCO ₂	51

Resumo

Fundamento: A ventilação mecânica (VM) é um dos suportes de vida utilizados durante a internação em unidade de terapia intensiva. Entretanto, a alteração no mecanismo fisiológico de depuração mucociliar é um dos efeitos deletérios causados pela VM e pela prótese endotraqueal. Dessa forma, a fisioterapia respiratória objetiva manter as vias aéreas púrvias e as unidades alveolares expandidas, facilitando a ventilação pulmonar e para isso podem ser utilizadas manobras como hiperinsuflação manual (HM) ou hiperinsuflação com ventilador mecânico (HVM).

Objetivo: Revisar sistematicamente os efeitos da HVM comparado com a HM no volume de secreção depurado, pneumonia associada à VM e tempo de VM em pacientes adultos em VM invasiva; e secundariamente, determinar os efeitos HVM nas variáveis respiratórias e hemodinâmicas.

Métodos: Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Lilacs, PEDro e Embase, além de busca manual em referências de estudos publicados até agosto de 2016. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) com pacientes adultos em VM que foram submetidos à manobra HVM comparando com manobra HM. Dois revisores independentes realizaram a seleção dos estudos, a extração dos dados e a avaliação da qualidade metodológica.

Resultados: Do total de 3.949 artigos, três ECRs foram incluídos, totalizando 96 indivíduos. Foi observado que ambas as intervenções melhoram as variáveis respiratórias: volume de secreção (0,08g; IC95%: -0,70 a 0,85), complacência estática (1,01ml/cmH₂O; IC95%: -5,80 a 7,83), complacência dinâmica (1,47 cmH₂O; IC95%: -3,43 a 6,36), relação PaO₂/FiO₂ (11,18; IC 95%: -26,28 a 48,65) e pressão arterial de dióxido de carbono (-0,38 mmHg; IC 95%: -2,78 a 2,03), sem diferença entre HVM e HM. Nenhum dos estudos incluídos avaliou as variáveis pneumonia associada à VM e tempo de VM.

Conclusões: Esta revisão sistemática com metanálise, demonstrou que ambas as intervenções, melhoram os desfechos volume de secreção, complacência estática, complacência dinâmica, relação PaO₂/FiO₂ e pressão arterial de dióxido de carbono e que não existe diferença entre as mesmas, entretanto, devido as limitações dos estudos incluídos, novos estudos são necessários para confirmação dos achados.

Palavras-chave: ventiladores mecânicos, respiração artificial, ventilação com pressão suporte e modalidades de fisioterapia.

Abstract

Background: Mechanical ventilation (MV) is one of the supports used during intensive care unit admission. However, the change in the physiological mechanism of mucociliary clearance is one of the deleterious effects caused by MV and endotracheal prosthesis. Thus, respiratory physiotherapy aims to maintain the patent airways and expanded alveolar units, facilitating pulmonary ventilation and for this can be used maneuvers such as manual hyperinflation (HM) or hyperinflation with mechanical ventilator (HVM).

Objective: To systematically review the effects of HVM compared with HM on the volume of depurated secretion, MV-associated pneumonia and MV time in adult patients in invasive MV; and secondarily to determine HVM effects on respiratory and hemodynamic variables.

Methods: A systematic search was performed in the Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Lilacs, PEDro and Embase databases, as well as a manual search in references of studies published up to August 2016. Randomized clinical trials (RCTs) were included, with adult patients in MV, that were submitted to the HVM maneuver comparing with HM maneuver. Two independent reviewers selected the studies, extracted data and assessed the methodological quality.

Results: Of the total of 3,949 articles, three RCTs were included, totaling 96 individuals. It was observed that both interventions improved the respiratory variables: volume of secretion (0.08g, 95% CI: -0.70 to 0.85), static compliance (1.01ml / cmH₂O, 95% CI: -5.80 to 7 , 83%), dynamic compliance (1.47 cmH₂O, 95% CI: -3.43 to 6.36), PaO₂ / FiO₂ ratio (11.18; 95% CI: -26.28 to 48.65), and blood pressure Of carbon dioxide (-0.38 mmHg, 95% CI: -2.78 to 2.03), with no difference between HVM and HM. None of the included studies evaluated the variables pneumonia associated with MV and time of MV.

Conclusions: This systematic review with meta-analysis has shown that both interventions improve the secretion volume, static compliance, dynamic compliance, PaO₂ / FiO₂ ratio and blood pressure of carbon dioxide and that there is no difference between them, however, due to limitations of the included studies, further studies are needed to confirm the findings.

Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews: CRD42015020872.

Key words: Ventilators, mechanical; respiration, artificial and pressure support ventilation and physiotherapy modalities.

INTRODUÇÃO

O paciente que interna na unidade de terapia intensiva (UTI), em algum momento, pode necessitar de suporte ventilatório mecânico invasivo por diversas causas como a insuficiência respiratória, o comprometimento cardiovascular ou neurológico.^{1,2} Dentre os efeitos deletérios causados pela ventilação mecânica (VM) e pela prótese endotraqueal, ressaltam-se as alterações na depuração mucociliar e no mecanismo de tosse, que conseqüentemente, aumentam o acúmulo de secreções nas vias aéreas, evoluindo para áreas hipoventiladas, predispondo a atelectasias.³ Adicionalmente, a retenção de secreções contribui para o desenvolvimento de microorganismos que predis põem à pneumonia associada à VM.^{3, 4, 5} Neste contexto, a fisioterapia respiratória, com suas técnicas de higiene brônquica, objetiva prevenir complicações pulmonares, mantendo as vias aéreas pérvias e as unidades alveolares expandidas.³

A hiperinsuflação manual (HM) destaca-se como uma das técnicas mais utilizadas pelos fisioterapeutas considerando-se pacientes sob VM invasiva.⁶ Essa manobra consiste em utilizar um ressuscitador manual para simular uma tosse (fluxo inspiratório, pausa inspiratória e descompressão brusca).⁷ A eficiência da HM em deslocar secreção tem como base a premissa que o padrão ventilatório influencia o movimento da secreção pulmonar.⁸ A magnitude da diferença de pico de fluxo, ou seja, expiratório maior do que inspiratório e sua duração maior a favor da expiração, favorecem que a secreção seja deslocada para áreas mais proximais e não adentrem as vias aéreas distais. No entanto, vale ressaltar que um dos aspectos que influencia a eficácia da manobra de HM é o tipo de ressuscitador utilizado e o operador desse instrumento, por isso, essa técnica é considerada operador-dependente.^{9, 10}

Os efeitos da manobra de HM em pacientes ventilados mecanicamente podem ser resumidos em melhora da complacência pulmonar, oxigenação e clearance mucociliar.¹¹ Entretanto, alguns efeitos deletérios podem ocorrer como excesso de pressão ou volume aplicado às vias aéreas, levando à lesão por atelectotrauma causado por abertura e fechamento de unidades alveolares, além do efeito da desconexão do ventilador com o escape do volume residual.^{12, 13}

Neste contexto, a fim de evitar esses efeitos deletérios da HM, mas preservar a dinâmica da manobra (diferença de fluxo expiratório e inspiratório), surgiu a primeira descrição do uso da VM como instrumento de auxílio para o fisioterapeuta, preconizada por Berney & Denehy.¹⁴ Essa intervenção foi denominada de hiperinsuflação com ventilador mecânico (HVM),¹⁴ que consiste do aumento do volume corrente através do

ventilador. A manobra é realizada com os seguintes parâmetros: modo ventilação mandatória contínua a volume, fluxo inspiratório de 20 L/min, onda quadrada, frequência de seis respirações por minuto, incremento de 200 ml no volume corrente, com a pressão de pico limitada em 40 cmH₂O, sendo a manobra realizada por 20 minutos.

Em estudo realizado por Berney & Denehy em 2002, que comparou a HVM com a manobra HM, foi observado que as manobras foram equivalentes na melhora da complacência estática (Cest) e do volume de secreção eliminado.¹⁴ A partir desse momento, outros estudos foram publicados demonstrando benefícios da HVM na melhora da Cest, depuração mucociliar, no conforto para o paciente, além de evitar o colapamento alveolar.^{12, 15, 16, 17}

Atualmente, a HVM é usada mundialmente como recurso fisioterapêutico para higiene brônquica, assim como para reexpansão pulmonar, apresentando um grau de recomendação nível de 2B, logo, a eficácia desta técnica ainda necessita ser melhor investigada.^{3, 18} Portanto, objetivo principal desta revisão sistemática é comparar os efeitos da HVM com HM no volume de secreção depurado, pneumonia associada à VM e tempo de VM e, secundariamente, determinar quais os efeitos que causa nas variáveis cardiorrespiratórias: frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), Cest, complacência dinâmica do sistema respiratório (Cdin), índice de oxigenação (PaO₂/FiO₂) e pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Ventilação mecânica invasiva

A ventilação mecânica (VM) é um suporte que substitui total ou parcial a ventilação mecânica em situações de insuficiência respiratória aguda e crônica agudizada.¹⁹ O objetivo dessa terapêutica é manutenção das trocas gasosas, através da correção da hipoxemia e acidose respiratória associada e reduzir o trabalho da musculatura respiratória que pode estar elevado por diversas causas.²⁰

Dentre os efeitos deletérios causados pela VM e pela prótese endotraqueal, ressalta-se as alterações na depuração mucociliar e no mecanismo de tosse, que por consequência, aumentam o acúmulo de secreções nas vias aéreas, evoluindo com áreas hipoventiladas e de atelectasias. Com isso, contribuindo para o desenvolvimento de microrganismos e pneumonia associada à VM (PAV).^{3, 4, 5} A PAV é um tipo de pneumonia nosocomial que ocorre em paciente que recebem suporte ventilatório, geralmente entre 48 a 72 horas do início dessa terapêutica,²¹ a mortalidade está entre 24 e 76%.²² Nesse contexto alguns estudos discutem a utilização da fisioterapia respiratória para redução do tempo de suporte ventilatório.^{23, 24}

2.2 Fisioterapia respiratória em pacientes sob ventilação mecânica invasiva

Diversas complicações decorrentes dos efeitos deletérios da imobilidade na unidade de terapia intensiva contribuem para o declínio funcional, corroborando para redução da qualidade de vida e mortalidade pós-alta.³ Com isso, a fisioterapia é uma ciência capaz de promover a recuperação e preservação da funcionalidade, podendo minimizar estas complicações.³

A fisioterapia respiratória (FR) é um conjunto de intervenções que objetiva através de manobras manuais ou com equipamentos, auxiliar no *clearance* das vias aéreas e na expansão pulmonar, e com isso, melhorar a troca gasosa, a complacência pulmonar e reduzir a resistência ao fluxo de ar no sistema respiratório.³

Após avaliação global e do sistema respiratório, o fisioterapeuta elabora um diagnóstico cinético funcional, no qual será traçado as metas do tratamento e a escolha de qual tipo de intervenção é necessário para determinado déficit funcional. Segundo as recomendações de fisioterapia no paciente crítico,³ quando se trata do sistema respiratório as alterações funcionais podem ser divididas em prevenção e tratamento de atelectasias e manobras de higiene brônquica.

A expansão pulmonar, objetiva tratar a redução do volume pulmonar que cursa com colapso alveolar, a qual pode causar hipoxemia e com isso, aumento nos riscos de infecção e lesão pulmonar.³ As manobras recomendadas segundo França et al.³ estão descrita na Figura 1

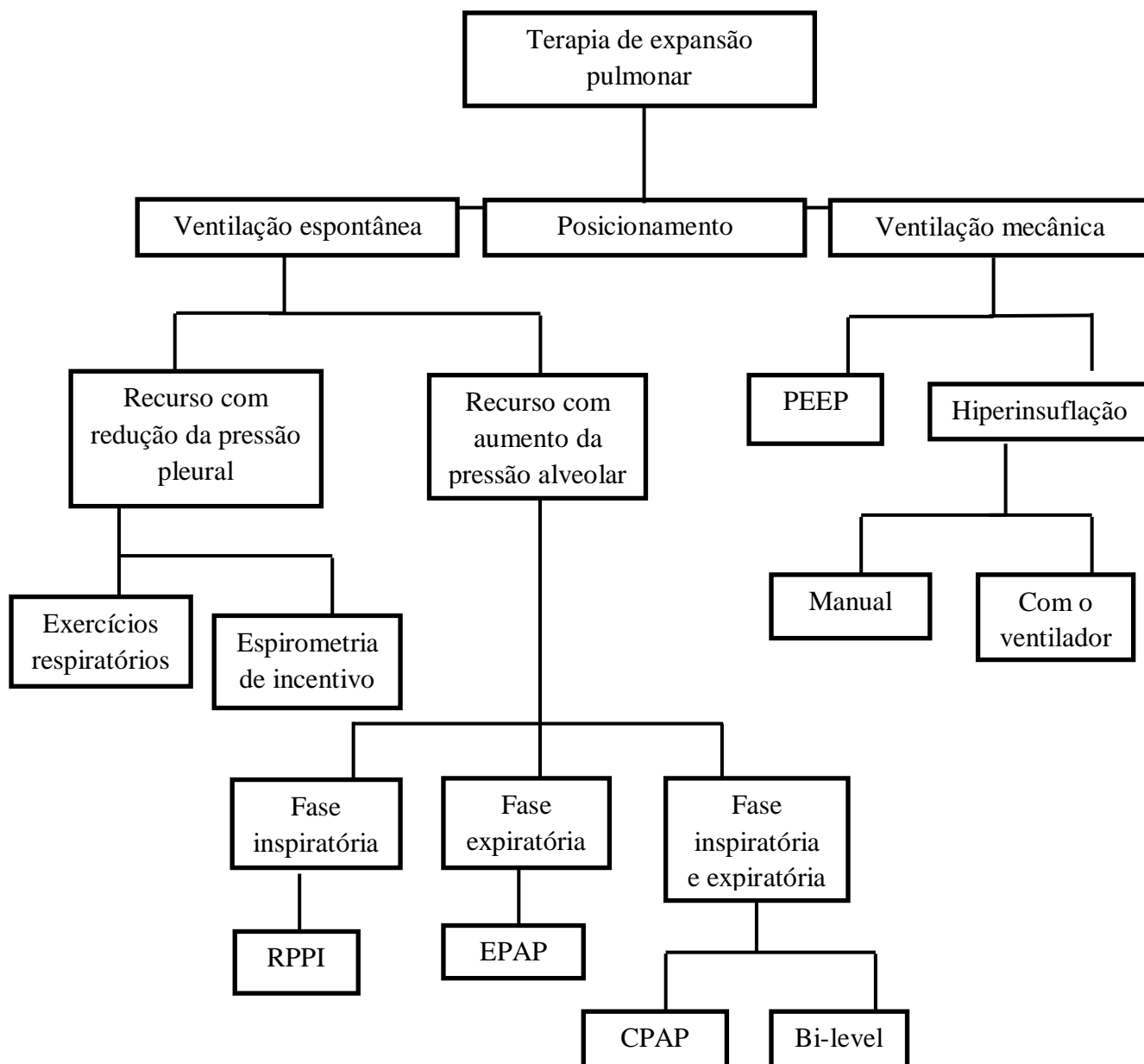


Figura 1 - Algoritmo para terapia de expansão pulmonar no paciente na unidade de terapia intensiva em ventilação espontânea e em ventilação mecânica. PEEP - positive expiratory end pressure; RPPI - respiração por pressão positiva intermitente; EPAP - expiratory positive airway pressure; CPAP - continue positive airway pressure. Fonte: Adaptado de França et al., 2012.

A retenção de secreções brônquicas pode estar relacionada ao impacto funcional de alguma doença ou a intervenção terapêutica com a ventilação mecânica.³ Como descrito nas recomendações de fisioterapia no paciente crítico³, a intubação traqueal, interfere no sistema mucociliar, modifica reologia do muco e a fraqueza generalizada com piora da efetividade da tosse, com isso, somando deficiência funcional do sistema respiratório. A terapia de higiene brônquica (THB) é um conjunto de intervenções capazes de promover ou auxiliar o paciente na remoção de secreções das vias aéreas.³

Na indicação da THB, alguns aspectos devem ser observados: diagnóstico funcional, impacto sobre a função pulmonar, paciente apresenta dificuldade na expectoração, nível de cooperação e desempenho do paciente, intervenção de maior efeito e menor dano, custo operacional e preferência do paciente.³

Conforme a figura 2 pode se observar alguma das intervenções fisioterapêuticas recomendadas no paciente internado em UTI em ventilação mecânica.

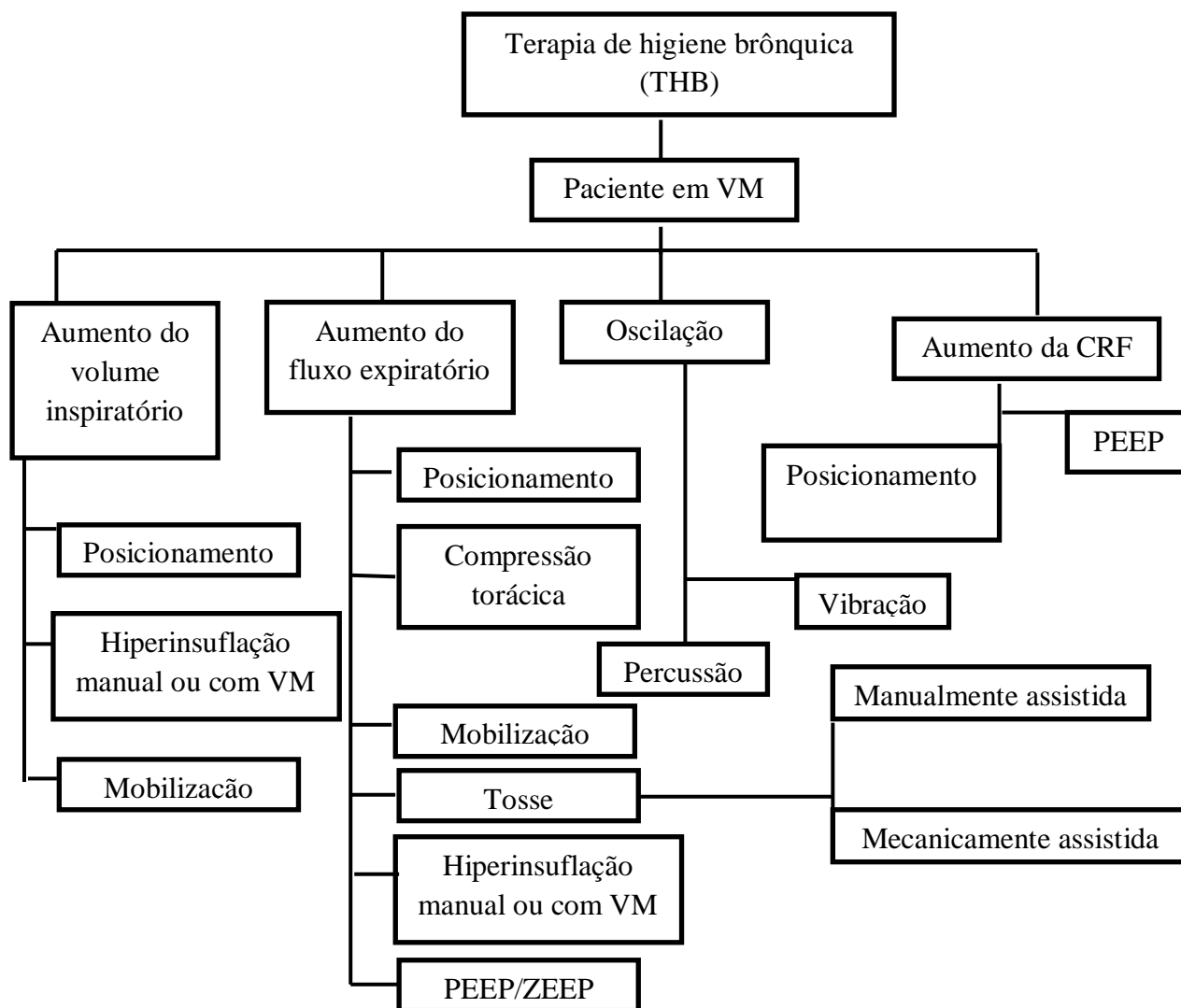


Figura 2 - Algoritmo para terapia de higiene brônquica de pacientes em unidade de terapia intensiva submetidos à ventilação mecânica. VM – ventilação mecânica; CRF - capacidade residual funcional; PEEP - positive end-expiratory pressure; ZEEP - zero end-expiratory pressure..
Fonte: Adaptado de França et al., 2012.

2.3 Hiperinsuflação manual

Essa manobra foi descrita pela primeira vez por Clement e Hubsch em 1968, com a indicação de ser usada, para melhorar a oxigenação antes e após procedimento de aspiração traqueal, remoção de secreções e expansão pulmonar.⁷ Atualmente no Brasil essa manobra é utilizada para terapia de higiene brônquica e expansão pulmonar, como descrito nas recomendações de fisioterapia em unidade de terapia intensiva adulto,³ não se deve usar essa manobra como rotina antes de um procedimento de aspiração traqueal, para isso, essa intervenção deve ser vista como um tratamento posterior a um diagnóstico cinético funcional. Ela consiste em utilizar um ressuscitador manual para simular a tosse (fluxo inspiratório, pausa inspiratória e descompressão brusca), fornecer ao paciente um volume 50% a mais do volume corrente selecionado no ventilador, ou que alcance uma pressão de pico de 40 cmH₂O.⁷ Para que essa manobra seja eficaz, o pico do fluxo expiratório durante a liberação do ressuscitador deve ser maior que o pico do fluxo inspiratório para que a secreção seja deslocada para áreas mais proximais e não adentrem as vias aéreas.⁸ Neste contexto, vale ressaltar que um dos aspectos que influencia a eficácia da manobra de HM é o tipo de ressuscitador utilizado e o operador desse instrumento, por isso, essa técnica é considerada operador-dependente.^{9, 10}

Os efeitos relatados na literatura com a manobra de HM são relacionados à complacência pulmonar, oxigenação e desobstrução brônquica em pacientes ventilados mecanicamente.¹¹ Entretanto, alguns efeitos deletérios podem ocorrer como excesso de pressão ou volume aplicado às vias aéreas, além do efeito da desconexão do ventilador com o escape do volume residual, levando a lesão por atelectotrauma causado por abertura e fechamento de unidades alveolares.^{12, 13} Neste contexto, surge o primeiro estudo publicado por Berney e Denehy mostrando a utilização da VM como instrumento de auxílio para o fisioterapeuta. Essa intervenção foi denominada de hiperinsuflação com ventilador mecânico (HVM).¹⁴

2.4 Hiperinsuflação com ventilador mecânico

Essa manobra consiste em aumento do volume corrente com o ventilador, sendo realizado com seguintes parâmetros: modo ventilação mandatória contínua a volume, fluxo inspiratória de 20L/min, onda quadrada, frequência de seis respirações por minuto com incremento de 200 ml no volume corrente com limitação de 40 cm H₂O na pressão de pico, tempo de manobra 20 minutos.

Atualmente, a HVM é usada mundialmente como recurso fisioterapêutico para desobstrução brônquica, assim como para expansão pulmonar.^{3, 18} A HVM comumente é realizada para facilitar a desobstrução brônquica, mas a eficácia desta técnica ainda está em estudo.

No estudo de Berney e Denehy,¹⁴ se comparou HVM com a manobra de HM, que mostrou não haver diferença entre as técnicas, apenas no parâmetro complacência estática do sistema respiratório (Cest) para HVM, e não havendo diferença entre volume de secreção.¹⁴ A partir desse momento outros estudos surgiram utilizando outras modalidades ventilatórias para hiperinsuflação como a pressão de suporte^{12,16}, além, da associação com outras intervenções, que mostram haver um incremento da Cest, volume de secreção depurado e conforto para o paciente, além de, evitar o desrecrutamento alveolar.^{12, 14, 15, 16}

3. JUSTIFICATIVA

A utilização da ventilação mecânica invasiva e da prótese endotraqueal proporcionam vários benefícios para o paciente, entretanto, alguns efeitos deletérios são registrados nessa terapêutica como alterações na depuração mucociliar e no mecanismo de tosse, que favorecem o acúmulo de secreções nas vias aéreas, causando áreas hipoventiladas e de atelectasias que contribuem para pneumonia associada a ventilação mecânica. Uma forma de reduzir esses malefícios é a fisioterapia respiratória por meio de manobras de higiene brônquica que objetivam a desobstrução das vias aéreas e melhora da complacência do sistema respiratório. Dentre as diversas manobras fisioterapêuticas, destacam-se a hiperinsuflação manual e a hiperinsuflação com ventilador mecânico. A manobra com hiperinsuflação manual é muito mais utilizada que a manobra com ventilador mecânico, porém a primeira apresenta maior risco de lesão, pela dificuldade de monitorização bem como quanto à eficácia devido ser operador dependente. Dessa forma, a hiperinsuflação com ventilador mecânico pode ser uma alternativa como uma técnica de higiene brônquica e que apresenta o benefício de não desconectar o paciente do ventilador mecânico, logo, evitando o desrecrutamento alveolar e lesões por atelectotrauma ou hiperdistensão. No entanto, a eficácia dessa técnica em relação às variáveis: volume de secreção, melhora de mecânica respiratória, e variáveis cardiorrespiratórias e hemodinâmicas precisam ser melhores investigados.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Revisar sistematicamente os efeitos da hiperinsuflação com ventilador mecânico comparado com a hiperinsuflação manual no volume de secreção depurado, pneumonia associada à ventilação mecânica e tempo de ventilação mecânica, em pacientes adultos em ventilação mecânica invasiva.

4.2 Objetivo Específico

Revisar sistematicamente os efeitos da hiperinsuflação com ventilador mecânico comparado com a hiperinsuflação manual em relação a variáveis cardiorrespiratórias: frequência cardíaca, pressão arterial média, complacência estática, complacência dinâmica, índice de oxigenação e pressão arterial de dióxido de carbono.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. Damasceno MP, David CM, Souza PC, Chiavone PA, Cardoso LT, Amaral JL, et al. [Mechanical ventilation in Brazil: epidemiological aspects]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):219-28.
2. Tobin MJ. Mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1994;330(15):1056-61.
3. Franca EE, Ferrari F, Fernandes P, Cavalcanti R, Duarte A, Martinez BP, et al. Physical therapy in critically ill adult patients: recommendations from the Brazilian Association of Intensive Care Medicine Department of Physical Therapy. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(1):6-22.
4. Ntoumenopoulos G, Presneill JJ, McElholum M, Cade JF. Chest physiotherapy for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2002;28(7):850-6.
5. Maggiore SM, Lellouche F, Pigeot J, Taille S, Deye N, Durrmeyer X, et al. Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1215-24.
6. Dennis D, Jacob W, Budgeon C. Ventilator versus manual hyperinflation in clearing sputum in ventilated intensive care unit patients. *Anaesthesia and intensive care* [Internet]. 2012; 40(1):[142-9 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/647/CN-00970647/frame.html>.
7. Hodgson C, Denehy L, Ntoumenopoulos G, Santamaria J, Carroll S. An investigation of the early effects of manual lung hyperinflation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28(3):255-61.
8. Volpe MS, Adams AB, Amato MB, Marini JJ. Ventilation patterns influence airway secretion movement. *Respir Care*. 2008;53(10):1287-94.
9. Maxwell LJ, Ellis ER. Pattern of ventilation during manual hyperinflation performed by physiotherapists. *Anaesthesia*. 2007;62(1):27-33.
10. Maxwell LJ, Ellis ER. The effect of circuit type, volume delivered and "rapid release" on flow rates during manual hyperinflation. *Aust J Physiother*. 2003;49(1):31-8.
11. Paulus F, Binnekade JM, Vroom MB, Schultz MJ. Benefits and risks of manual hyperinflation in intubated and mechanically ventilated intensive care unit patients: a systematic review. *Crit Care*. 2012;16(4):R145.

12. Lemes DA, Guimaraes FS. [The use of hyperinflation as a physical therapy resource in intensive care unit]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(2):221-5.
13. dos Santos CC, Slutsky AS. The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:585-618.
14. Berney S, Denehy L. A comparison of the effects of manual and ventilator hyperinflation on static lung compliance and sputum production in intubated and ventilated intensive care patients. *Physiother Res Int*. 2002;7(2):100-8.
15. Savian C, Paratz J, Davies A. Comparison of the effectiveness of manual and ventilator hyperinflation at different levels of positive end-expiratory pressure in artificially ventilated and intubated intensive care patients. *Heart & lung* [Internet]. 2006; 35(5):[334-41 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/100/CN-00572100/frame.html>.
16. Naue Wda S, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Vieira SR. Chest compression with a higher level of pressure support ventilation: effects on secretion removal, hemodynamics, and respiratory mechanics in patients on mechanical ventilation. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):55-60.
17. Ahmed F, Shafeeq A, Moiz J, Geelani M. Comparison of effects of manual versus ventilator hyperinflation on respiratory compliance and arterial blood gases in patients undergoing mitral valve replacement. *Heart & lung* [Internet]. 2010; 39(5):[437-43 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/866/CN-00786866/frame.html>.
18. Dennis DM, Jacob WJ, Samuel FD. A survey of the use of ventilator hyperinflation in Australian tertiary intensive care units. *Crit Care Resusc*. 2010;12(4):262-8.
19. Barbas CS, Isola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(2):89-121.
20. Carvalho CR, Toufen C, Jr., Franca SA. [Mechanical ventilation: principles, graphic analysis and ventilatory modalities]. *J Bras Pneumol*. 2007;33 Suppl 2S:S54-70.
21. Charles MP, Kali A, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Srinivasan S, et al. Ventilator-associated pneumonia. *Australas Med J*. 2014;7(8):334-44.

22. Choudhuri AH. Ventilator-Associated Pneumonia: When to hold the breath? *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013;3(3):169-74.
23. Berti JS, Tonon E, Ronchi CF, Berti HW, Stefano LM, Gut AL, et al. Manual hyperinflation combined with expiratory rib cage compression for reduction of length of ICU stay in critically ill patients on mechanical ventilation. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4):477-86.
24. Castro AA, Calil SR, Freitas SA, Oliveira AB, Porto EF. Chest physiotherapy effectiveness to reduce hospitalization and mechanical ventilation length of stay, pulmonary infection rate and mortality in ICU patients. *Respir Med.* 2013;107(1):68-74.

6. ARTIGO CIENTÍFICO

MANOBRA DE HIPERINSUFLAÇÃO COM VENTILADOR MECÂNICO: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Mateus Sasso Saraiva¹, Marcos Ariel Sasso Saraiva¹, Simone Dal Corso², Juliani Chaves¹, Graciele Sbruzzi¹

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho, SP, Brasil.

Autor correspondente

Graciele Sbruzzi, ScD

E-mail: graciele.sbruzzi@ufrgs.br.

Fone: 055 51 33085857

Rua Felizardo, 750. Bairro Jardim Botânico. CEP: 90690-200

Porto Alegre, RS, Brasil

Resumo

Fundamento: A alteração no mecanismo de depuração mucociliar é um dos efeitos deletérios causados pela ventilação mecânica (VM). Dessa forma, manobras de higiene brônquica como a hiperinsuflação manual (HM) e a hiperinsuflação com ventilador mecânico (HVM) podem ser utilizadas para melhorar esse mecanismo.

Objetivo: Revisar os efeitos da HVM comparado com a HM no volume de secreção depurado, pneumonia associada à VM e tempo de VM em pacientes adultos em VM invasiva.

Métodos: Foi realizada uma busca nas bases Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Lilacs, PEDro e Embase, além de busca manual em referências de estudos publicados até agosto de 2016. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) com pacientes adultos em VM que foram submetidos à manobra HVM comparando com manobra HM.

Resultados: Do total de 3.949 artigos, três ECRs foram incluídos, totalizando 96 indivíduos. Foi observado que ambas as intervenções melhoram as variáveis: volume de secreção (0,08g; IC95%: -0,70 a 0,85), complacência estática (1,01ml/cmH₂O; IC95%: -5,80 a 7,83), complacência dinâmica (1,47 cmH₂O; IC95%: -3,43 a 6,36), relação PaO₂/FiO₂ (11,18; IC 95%: -26,28 a 48,65) e pressão arterial de dióxido de carbono (-0,38 mmHg; IC 95%: -2,78 a 2,03), sem diferença entre HVM e HM. Nenhum dos estudos incluídos avaliou as variáveis pneumonia associada à VM e tempo de VM.

Conclusões: Ambas as intervenções melhoram os desfechos volume de secreção, complacência estática, complacência dinâmica, relação PaO₂/FiO₂ e pressão arterial de dióxido de carbono, sem diferença entre as mesmas.

Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews: CRD42015020872.

Palavras-chave: ventiladores mecânicos, respiração artificial, ventilação com pressão suporte e modalidades de fisioterapia.

Abstract

Background: Alteration in the mucociliary clearance mechanism is one of the deleterious effects caused by mechanical ventilation (MV). Therefore, bronchial hygiene maneuvers such as manual hyperinflation (HM) and mechanical ventilator hyperinflation (HVM) can be used to improve this mechanism.

Objective: To review the effects of HVM compared with HM in the volume of secreted secretion, MV-associated pneumonia and MV time in adult patients in invasive MV.

Methods: We searched the Cochrane databases CENTRAL, MEDLINE, Lilacs, PEDro and Embase, as well as a manual search in references of studies published until august 2016. Randomized clinical trials (RCTs) were included with adult patients in MV who underwent HVM maneuver compared to HM maneuver.

Results: Of the total of 3,949 articles, three RCTs were included, totaling 96 individuals. It was observed that both interventions improved the respiratory variables: volume of secretion (0.08g, 95% CI: -0.70 to 0.85), static compliance (1.01ml / cmH₂O, 95% CI: -5.80 to 7 , 83%), dynamic compliance (1.47 cmH₂O, 95% CI: -3.43 to 6.36), PaO₂ / FiO₂ ratio (11.18; 95% CI: -26.28 to 48.65), and blood pressure Of carbon dioxide (-0.38 mmHg, 95% CI: -2.78 to 2.03), with no difference between HVM and HM. None of the included studies evaluated the variables pneumonia associated with MV and time of MV.

Conclusions: Both interventions improve the secretion volume, static compliance, dynamic compliance, PaO₂ / FiO₂ ratio and blood pressure of carbon dioxide and there is no difference between them.

Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews: CRD42015020872.

Key words: ventilators mechanical, respiration artificial, pressure support ventilation and physiotherapy modalities.

INTRODUÇÃO

O paciente que interna na unidade de terapia intensiva (UTI), em algum momento, pode necessitar de suporte ventilatório mecânico invasivo por diversas causas como a insuficiência respiratória, o comprometimento cardiovascular ou neurológico.^{1,2} Dentre os efeitos deletérios causados pela ventilação mecânica (VM) e pela prótese endotraqueal, ressaltam-se as alterações na depuração mucociliar e no mecanismo de tosse, que conseqüentemente, aumentam o acúmulo de secreções nas vias aéreas, evoluindo para áreas hipoventiladas, predispondo a atelectasias.³ Adicionalmente, a retenção de secreções contribui para o desenvolvimento de microorganismos que predis põem à pneumonia associada à VM.^{3,4} Neste contexto, a fisioterapia respiratória, com suas técnicas de higiene brônquica, objetiva prevenir complicações pulmonares, mantendo as vias aéreas p érvias e as unidades alveolares expandidas.³

A hiperinsuflação manual (HM) destaca-se como uma das técnicas mais utilizadas pelos fisioterapeutas considerando-se pacientes sob VM invasiva.⁵ Essa manobra consiste em utilizar um ressuscitador manual para simular uma tosse (fluxo inspiratório, pausa inspiratória e descompressão brusca).⁶ A eficiência da HM em deslocar secreção tem como base a premissa que o padrão ventilatório influencia o movimento da secreção pulmonar.⁷ A magnitude da diferença de pico de fluxo, ou seja, expiratório maior do que inspiratório e sua duração maior a favor da expiração, favorecem que a secreção seja deslocada para áreas mais proximais e não adentrem as vias aéreas distais. No entanto, vale ressaltar que um dos aspectos que influencia a eficácia da manobra de HM é o tipo de ressuscitador utilizado e o operador desse instrumento, por isso, essa técnica é considerada operador-dependente.^{8,9} Os efeitos da manobra de HM em pacientes ventilados mecanicamente podem ser resumidos em melhora da complacência pulmonar, oxigenação e clearance mucociliar.¹⁰ Entretanto, alguns efeitos deletérios podem ocorrer como excesso de pressão ou volume aplicado às vias aéreas, levando à lesão por atelectotrauma causado por abertura e fechamento de unidades alveolares, além do efeito da desconexão do ventilador com o escape do volume residual.^{11,12}

Neste contexto, a fim de evitar esses efeitos deletérios da HM, mas preservar a dinâmica da manobra (diferença de fluxo expiratório e inspiratório), surgiu a primeira descrição do uso da VM como instrumento de auxílio para o fisioterapeuta, preconizada por Berney & Denehy.¹³ Essa intervenção foi denominada de hiperinsuflação com ventilador mecânico (HVM),¹³ que consiste do aumento do volume corrente através do

ventilador. A manobra é realizada com os seguintes parâmetros: modo ventilação mandatória contínua a volume, fluxo inspiratório de 20 L/min, onda quadrada, frequência de seis respirações por minuto, incremento de 200 ml no volume corrente, com a pressão de pico limitada em 40 cmH₂O, sendo a manobra realizada por 20 minutos.

Em estudo realizado por Berney & Denehy em 2002, que comparou a HVM com a manobra HM, foi observado que as manobras foram equivalentes na melhora da complacência estática (Cest) e do volume de secreção eliminado.¹³ A partir desse trabalho, outros estudos foram publicados demonstrando benefícios da HVM na melhora da Cest, depuração mucociliar, no conforto para o paciente, além de evitar o colapso alveolar.^{11, 14, 15}

Atualmente, a HVM é usada mundialmente como recurso fisioterapêutico para higiene brônquica, assim como para reexpansão pulmonar, apresentando um grau de recomendação nível de 2B. Essa manobra demonstrou ter um efeito sobre a remoção de secreção pulmonar, melhora da complacência do sistema respiratório e do índice de oxigenação;^{13, 14, 15} porém apenas um estudo foi realizado com objetivo de avaliar complicações decorrentes de alterações hemodinâmicas.⁵ Além disso, existe uma divergência quanto aos protocolos utilizados para realização dessa manobra, que se diferiram do protocolo primeiramente proposto por Berney & Denehy.¹³ Logo, a eficácia desta técnica ainda necessita ser melhor investigada, bem como os efeitos adversos provocados pela mesma.^{3, 16} Portanto, objetivo principal desta revisão sistemática é comparar os efeitos da HVM com HM no volume de secreção depurado, pneumonia associada à VM e tempo de VM e, secundariamente, determinar quais os efeitos da HVM nas variáveis cardiorrespiratórias: frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), Cest, complacência dinâmica do sistema respiratório (Cdin), índice de oxigenação (PaO₂/FiO₂) e pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂).

MÉTODOS

Esse estudo está cadastrado na plataforma PROSPERO sobre registro: CRD42015020872 (Anexo A).

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) com pacientes adultos em ventilação mecânica, e que foram submetidos à manobra HVM comparando com

manobra HM. Além disso, foi considerado critério de exclusão estudos publicados antes do ano de 2002, porque foi o primeiro estudo relatado utilizando e denominando a manobra de HVM.¹³

Os desfechos analisados foram variáveis respiratórias e cardiovasculares: volume de secreção aspirado, Cest, Cdin, relação PaO₂/FiO₂, PaCO₂, PAM, FC, tempo de ventilação mecânica e incidência de pneumonia associada a ventilação mecânica.

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistemática nas seguintes bases de dados: Cochrane CENTRAL, MEDLINE (via PubMed), Lilacs, PEDro e Embase. Além disso, foi realizada busca manual nas referências de estudos publicados sobre o assunto. A busca foi realizada do ano de 2002 até agosto de 2016, e não houve restrição de idiomas. Foram utilizados os seguintes descritores em inglês para a busca: "*Ventilators, Mechanical*"[Mesh], "*Respiration, Artificial*"[Mesh] e "*pressure support ventilation*", associados a seus termos sinônimos. A estratégia de busca completa utilizada no PubMed pode ser observada na Tabela 1.

Seleção dos estudos

Primeiramente, dois revisores independentes analisaram os títulos e os resumos de todos os estudos identificados. Todos os resumos que não forneceram informação suficiente sobre os critérios de inclusão e exclusões foram submetidos à avaliação do texto completo. Nessa fase, os mesmos revisores independentemente avaliaram os textos completos e fizeram a seleção de acordo com os critérios de elegibilidade. Qualquer divergência entre os revisores foi resolvida por consenso ou por um terceiro revisor.

Extração dos dados

Utilizando um formulário padronizado, os mesmos dois revisores extraíram de cada ECR elegível as seguintes características: autor, ano de publicação, número de pacientes, média de idade e desvio-padrão ou intervalo de confiança em ambos os grupos, tipos de intervenção, tempo de intervenção. As médias e os desvios-padrão dos seguintes desfechos também foram extraídos; primário: volume de secreção, secundários: relação (PaO₂/FiO₂), PaCO₂ (mmHg), Cest (ml/cm H₂O), Cdin (ml/cm

H2O), PAM (mmHg), FC (batimentos/minutos), tempo de ventilação mecânica e incidência de pneumonia associada a ventilação mecânica.

Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada de forma descritiva por dois revisores de forma independente e foram consideradas as seguintes características de acordo com a Colaboração Cochrane:¹⁷ geração da sequência de randomização, sigilo de alocação, cegamento, cegamento dos avaliadores dos desfechos, análise por intenção de tratar e descrição das perdas e exclusões. Estudos sem uma clara descrição dessas características foram considerados como não claro ou não informado.

Análise estatística

As estimativas do efeito foram obtidas comparando as médias do momento basal ao final do estudo para cada grupo, e foram expressas como a diferença média ponderada entre os grupos. Os desvios-padrão da diferença entre as médias foram calculados para cada desfecho separados por grupo intervenção e controle através da fórmula: $DP = \text{diferença EP} \times \sqrt{n}$,¹⁸ sendo a diferença do erro padrão (EP) = $\sqrt{[DP1^2/n1 + DP2^2/n2]}$, nas quais as variáveis DP1 é o DP no grupo intervenção; n1 é o número de sujeitos no grupo intervenção; DP2 é o DP do grupo controle; n2 é o número de sujeitos no grupo controle.¹⁸ Os cálculos foram realizados utilizando um modelo de efeito randômico. Considerou-se significativo um valor alfa = 0,05 e intervalo de confiança de 95% (IC95%). A heterogeneidade estatística do efeito do tratamento entre os estudos foi avaliada através do teste de inconsistência (I^2), nos quais valores acima de 25% e 50% foram considerados como indicativo de moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. Todas as análises foram conduzidas usando o *software Review Manager 5.2 (Cochrane Handbook for Systematic Review and Intervention)*.¹⁷

RESULTADOS

Descrições dos estudos

De 3.949 citações potencialmente relevantes encontradas na busca realizada, nove artigos foram recuperados para a análise detalhada do artigo completo. Porém, somente três artigos se enquadraram nos critérios de elegibilidade e foram incluídos, totalizando 96 pacientes (dois ECR *crossover*, totalizando 66 sujeitos e um estudo

randomizado paralelo com 15 sujeitos em cada grupo). A figura 3 demonstra o fluxograma dos estudos incluídos e a Tabela 2 resume as características desses estudos.

No estudo publicado em 2002 por Berney & Denehy¹³ o objetivo do estudo foi comparar os efeitos da HM vs HVM em pacientes internado em uma UTI geral, nos desfechos complacência pulmonar estática e peso úmido escarro, na qual, ambas as técnicas melhoraram significativamente a complacência pulmonar estática e removeram secreção, entretanto sem diferença entre as intervenções ($p < 0,001$). Somado a esse estudo outros pesquisadores também comparam essas intervenções, não encontrando diferença. Ahmed et al, 2010¹⁵ comparou essas manobras, no pós operatório de cirurgias de válvula mitral; ambas as técnicas produziram efeitos semelhantes sobre a complacência respiratória e o índice de oxigenação. A HM produziu melhoras mais duradouras na oxigenação do que a HVM, entretanto, HVM produziu melhores valores na Cdyn. Dennis, Jacob e Budgeon, 2012⁵ em paciente de uma UTI geral, encontraram que a HVM é tão eficaz quanto a HM em remover secreções de pacientes submetidos à VM. Nesse estudo os principais achados foram que a pressão de pico foi maior na HM e não ocorreu diferença no volume de secreção depurado, complacência do sistema respiratório e relação PaO_2 / FiO_2 entre as técnicas.

Riscos de viés

Dos três estudos incluídos^{5, 13, 15}, nenhum relatou alocação sigilosa, cegamento do avaliador dos desfechos e cegamento do terapeuta, apresentando alto risco de viés para essas características. Todos os estudos apresentaram geração de sequencia aleatória, utilizaram análise por intenção de tratar e descreveram perdas de seguimentos e exclusões, sendo considerados de baixo risco de viés (Tabela 3).

Efeitos das intervenções

Volume de secreção

Na metanálise dessa variável foram incluídos dois estudos.^{5, 13} Analisando esses estudos, não houve diferença significativa entre as intervenções (0,08g; IC 95%: -0,70 a 0,85; I^2 : 0%)(Figura 4).

Complacência estática

Foram incluídos dois estudos nessa metanálise.^{13, 15} Analisando esses estudos, não houve diferença significativa entre as intervenções (1,01 ml/cmH₂O; IC 95%: -5,80 a 7,83; I²: 0%). (Figura 5).

Complacência dinâmica

Na metanálise para o desfecho complacência dinâmica, baseado nos ensaios clínicos de Dennis, Jacob e Budgeon⁵ e Ahmed et al.¹⁵, não foi observada diferença significativa entre as intervenções (1,47ml/ cmH₂O;IC 95%: -3,43 a 6,36; I²: 0%) (Figura 6).

Relação PaO₂/FiO₂

Dois estudos avaliaram a relação PaO₂/FiO₂^{5, 15}. Analisando os dois em conjunto, não houve diferença significativa entre as intervenções (11,18; IC 95%: -26,28 a 48,65; I²: 0%) (Figura 7).

PaCO₂

Na metanálise para o desfecho PaCO₂, baseado nos ensaios clínicos de Dennis, Jacob e Budgeon⁵ e Ahmed et al.¹⁵, não houve diferença significativa entre as intervenções (-0,38mm Hg; IC 95%: -2,78 a 2,03; I²: 0%) (Figura 8).

Frequência cardíaca e Pressão arterial média

Apenas Dennis, Jacob e Budgeon⁵ avaliaram a FC e PAM entre a HVM e HM. Nesse estudo não se observou diferença estatística nessas variáveis (p= 0,579; p= 0,593 respectivamente).

Os estudos incluídos nessa revisão, que compararam as duas intervenções HVM e HM, não avaliaram os desfechos tempo de ventilação mecânica e incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica.

DISCUSSÃO

Os principais achados do nosso estudo foram que ambas as intervenções apresentaram melhora nos seguintes desfechos, sem diferença entre ambas: volume de secreção, Cest, Cdin, relação PaO₂/FiO₂ e PaCO₂. Entretanto, não foi possível realizar metanálise nas variáveis FC e PAM, porque existia apenas um estudo que mostrou não

haver diferenças entre as técnicas HVM e HM. Além disso, os estudos incluídos não avaliaram os desfechos pneumonia associada à ventilação mecânica e dias de ventilação mecânica.^{5, 13, 15}

As manobras utilizando o ventilador mecânico como recurso fisioterapêutico têm crescido muito nos últimos anos, como mostrado no estudo realizado por Hayes¹⁹ onde na Austrália 20-40% e Nova Zelândia 12% utilizam essa manobra. No Brasil as manobras HVM e HM, fazem parte dos procedimentos fisioterapêuticos, estando presente nas Recomendação do Departamento de Fisioterapia da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, realizada por França et al.³ Estudos mostram benefícios a favor da HVM, devido ao não desrecrutamento pela desconexão do ventilador com o paciente, além disso, maior precisão na monitorização de fluxo, volume e pressão o que torna essa intervenção mais segura.^{5, 11} Nosso estudo buscou esclarecer essas dúvidas quanto aos efeitos fisiológicos, sendo a primeira revisão sistemática com metanálise comparando duas manobras de hiperinsuflação habitualmente utilizadas por fisioterapeutas.

Não encontramos diferença entre as manobras de HM e HVM para remoção de secreção. A manobra de HM é amplamente discutida na literatura. Paulus et al.¹⁰, numa revisão sistemática sobre o tema, concluiu que a HM apresenta benefícios na melhora da complacência, oxigenação e depuração de secreção com poucos eventos adversos relatados, tornando essa intervenção segura para aplicação. Entretanto com o maior entendimento sobre lesão pulmonar induzida pelo ventilador (LPIV)^{12, 20} se prioriza estratégias que gerem os menores estímulos inflamatórios.

A intervenção de desobstrução brônquica, através da utilização de um ressuscitador manual como no caso da HM, é operador dependente e exige a desconexão do paciente do ventilador e com isso, podendo gerar lesões pelo atelectotrauma, bem como a não monitorização das pressões, causar hiperdistensão alveolar.^{21, 22} Kamiyama et al. 2015²³ demonstrou de forma experimental em coelhos com SDRA que foram submetidos à HM, uma piora da lesão pulmonar quando comparado ao controle e ao grupo que apenas realizou aspiração. Logo, uma intervenção que apresente os benefícios da HM para remoção de secreção e aumento da complacência do sistema respiratório é de extrema importância e a utilização do ventilador mecânico apresenta esse propósito. O primeiro estudo comparando manobra de HM com HVM, publicado por Berney e Denehy¹³ demonstrou não haver diferença entre as intervenções. Posteriormente surgiram outros estudos^{5, 14} utilizando outras

modalidades ventilatórias como a pressão de suporte, além da associação com outras intervenções, que demonstrou haver um incremento da complacência do sistema respiratório e do volume de secreção depurado.²⁴

A complacência é o parâmetro que avalia a distensibilidade do sistema respiratório^{25, 26} podendo ser avaliada em situações estática (Cest) ou dinâmica (Cdin). A primeira se entende pela relação existente entre a mudança de volume de gás corrente e a pressão de platô (pressão obtida após pausa inspiratória de 3 segundos) e com isso essa complacência refere se a elastância do parênquima pulmonar.²⁷ A segunda é definida como a relação entre o volume corrente e a pressão máxima alcançada no sistema respiratório (pressão de pico), a Cdin sofre influência da caixa torácica, parênquima pulmonar e resistência das vias aéreas.^{27, 28} Como pode ser visto existe relações entre volumes correntes e pressões de insuflação. Uma das funções das manobras de HVM e HM é proporcionar um aumento do volume corrente com aplicação das menores pressões possíveis, isso pode ser conseguido através da remoção de secreção que influenciam aumentando a resistência das vias aéreas, além de recrutar áreas pulmonares colapsadas e com isso melhorar a redistribuição de ar, favorecendo menores pressões.²⁷ No nosso estudo observamos não haver diferença estatística quando comparado a HM com VHM, sendo essas manobras eficazes para melhorar a complacência do sistema respiratório.^{5, 13, 15}

A variável relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ pode ser utilizada para avaliação da insuficiência respiratória²⁹ e pode ser uma forma não acurada de se avaliar o recrutamento pulmonar.³⁰ Estudos publicados sobre a utilização de HM apresentaram benefícios na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$,^{12, 21, 22} porém, estudos demonstraram que a utilização da HVM pode ser tão eficaz quanto a HM^{5, 13, 15} e no nosso trabalho mostramos não haver diferença entre as intervenções.^{5, 15}

O parâmetro PaCO_2 pode fornecer informações a respeito do efeito espaço morto, principalmente nos paciente com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), por que estudos mostram que existe relação com prognostico e mortalidade, além de ser um marcador de eficiência do sistema respiratório.^{29, 31, 32} Além disso, nosso estudo mostrou que quando comparadas as duas manobras não ocorreu diferença na PaCO_2 , pois essa variável é controlada conforme a ventilação imposta pelo operador, isso reflete a capacidade das manobras em manter um volume minuto.¹⁵ Esse dado é muito importante tendo em vista que a PaCO_2 tem relação com o fluxo sanguíneo cerebral.³³ Conforme estudos em pacientes neurocríticos, a recomendação é a

normoventilação porque uma alteração nessa variável pode reduzir o fluxo cerebral podendo causar isquemia ou o aumento dela causar aumento do fluxo cerebral e com isso elevar a pressão intracraniana.³³

Os pacientes críticos, às vezes, apresentam oscilação nas condições clínicas, nem sempre estando estáveis hemodinamicamente. Todavia, é de suma importância a monitorização para prever ou evitar intercorrências.³⁴ Logo, são imprescindíveis intervenções que causem menos alterações hemodinâmicas, ou que essas alterações quando provocadas, estejam em limiares de segurança e que após a terapêutica retornem aos valores basais. Vários estudos demonstraram que HM, não apresentou alterações significativas na pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca.^{10, 35, 36} Apenas um estudo avaliou a FC e PAM entre a HVM e HM, não sendo encontrada diferença entre as manobras.⁵

Todo paciente que está em ventilação mecânica, se almeja a retirada desse suporte o mais rápido possível, tendo em vista os efeitos deletérios que podem ocorrer com essa terapêutica, além disso, se busca intervenções que auxiliem esse processo. Os trabalhos incluídos nessa revisão, não estudaram esses desfechos que são de suma importância quando se trata de tratamento em doentes críticos. Entretanto um estudo avaliou HM quanto à duração de ventilação mecânica em paciente pós-cirurgia cardíaca e mostrou redução no tempo de ventilação mecânica.²¹ Porém, esse resultado não foi observado em pacientes com lesão cerebral.³⁷ Quanto a HVM não há estudo avaliando o tempo de ventilação mecânica com essa manobra.

No desfecho PAV, uma condição clínica que se correlaciona com o tempo de suporte de VM, não há estudos avaliando a utilização da HVM, porém um estudo avaliou a utilização de HM e demonstrou não reduzir a incidência da mesma em doentes com lesões cerebrais.³⁷

Logo, esse estudo é extremamente relevante tendo em vista que a manobra com HM é muito mais utilizada que a manobra com ventilador mecânico, sendo que a primeira apresenta maior risco de lesão, pela dificuldade de monitorização bem como quanto à eficácia devido ser operador dependente. Dessa forma, a HVM pode ser uma alternativa como uma técnica de higiene brônquica e que apresenta o benefício de não desconectar o paciente do ventilador mecânico, logo, evitando o desrecrutamento alveolar e lesões por atelectotrauma ou hiperdistensão.^{22,23}

Comparação com outras revisões

Durante o desenvolvimento de nosso estudo, uma revisão sistemática sobre esse tema, havia sido publicada por Anderson et al. 2015.³⁸ Nessa pesquisa, os autores incluíram quatro estudos e encontraram efeitos semelhantes sobre a depuração de secreção, melhora na complacência pulmonar dinâmica e estática, e oxigenação, na qual ambas as manobras não apresentam efeitos negativos sobre a estabilidade cardiovascular. Entretanto, consideraram os estudos incluídos com risco de viés elevado. Além disso, os autores ressaltam as limitações decorrentes dos diversos protocolos, equipamentos e participantes nos estudos.

Diferente do estudo de Anderson et al. 2015³⁸ que inclui quatro estudos, nossa revisão incluiu três dos estudos que eles também selecionaram. Um estudo foi excluído por falta de dados mesmo após contato com os autores do estudo. Além disso, nossa revisão sistemática não teve restrição de idiomas, a busca foi realizada até o presente ano e incluímos a base de dados EMBASE.

Pontos fortes e limitações da revisão

Esse estudo apresenta pontos metodológicos fortes, como a realização de uma busca bibliográfica, sensível, abrangente e sistemática, com critérios de elegibilidade explícitos e reprodutíveis, realizada por dois revisores independentemente. A seleção dos estudos, extração dos dados e análise do risco de viés dos artigos incluídos também foi realizada por dois revisores independentes. A realização de metanálise é outro ponto forte que aumenta o poder da relevância desse estudo.

Porém, os ECRs incluídos apresentaram várias limitações como baixo número de estudos, protocolos metodológicos e intervenções diferentes, o que impossibilitou a realização de análises de sensibilidade e de subgrupos.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise, demonstrou que tanto a hiperinsuflação com ventilador mecânico quanto a hiperinsuflação manual melhoram os desfechos volume de secreção, complacência estática e dinâmica, relação PaO_2/FiO_2 e PCO_2 e que não existe diferença entre as mesmas. Dessa forma, a hiperinsuflação com ventilador mecânico pode ser uma alternativa como uma manobra de higiene brônquica, pois promove melhor controle da pressão e do volume variado e apresenta o benefício de não desconectar o paciente do ventilador mecânico, logo, evitando o desrecrutamento

alveolar e lesões por atelectotrauma ou hiperdistensão. Entretanto, devido às limitações dos estudos incluídos, novos estudos são necessários para confirmação dos achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Damasceno MP, David CM, Souza PC, Chiavone PA, Cardoso LT, Amaral JL, et al. [Mechanical ventilation in Brazil: epidemiological aspects]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):219-28.
2. Tobin MJ. Mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1994;330(15):1056-61.
3. Franca EE, Ferrari F, Fernandes P, Cavalcanti R, Duarte A, Martinez BP, et al. Physical therapy in critically ill adult patients: recommendations from the Brazilian Association of Intensive Care Medicine Department of Physical Therapy. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(1):6-22.
4. Maggiore SM, Lellouche F, Pigeot J, Taille S, Deye N, Durrmeyer X, et al. Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1215-24.
5. Dennis D, Jacob W, Budgeon C. Ventilator versus manual hyperinflation in clearing sputum in ventilated intensive care unit patients. *Anaesthesia and intensive care* [Internet]. 2012; 40(1):[142-9 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/647/CN-00970647/frame.html>.
6. Hodgson C, Denehy L, Ntoumenopoulos G, Santamaria J, Carroll S. An investigation of the early effects of manual lung hyperinflation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28(3):255-61.
7. Volpe MS, Adams AB, Amato MB, Marini JJ. Ventilation patterns influence airway secretion movement. *Respir Care*. 2008;53(10):1287-94.
8. Maxwell LJ, Ellis ER. Pattern of ventilation during manual hyperinflation performed by physiotherapists. *Anaesthesia*. 2007;62(1):27-33.
9. Maxwell LJ, Ellis ER. The effect of circuit type, volume delivered and "rapid release" on flow rates during manual hyperinflation. *Aust J Physiother*. 2003;49(1):31-8.
10. Paulus F, Binnekade JM, Vroom MB, Schultz MJ. Benefits and risks of manual hyperinflation in intubated and mechanically ventilated intensive care unit patients: a systematic review. *Crit Care*. 2012;16(4):R145.
11. Lemes DA, Guimaraes FS. [The use of hyperinflation as a physical therapy resource in intensive care unit]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(2):221-5.

12. dos Santos CC, Slutsky AS. The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:585-618.
13. Berney S, Denehy L. A comparison of the effects of manual and ventilator hyperinflation on static lung compliance and sputum production in intubated and ventilated intensive care patients. *Physiother Res Int.* 2002;7(2):100-8.
14. Savian C, Paratz J, Davies A. Comparison of the effectiveness of manual and ventilator hyperinflation at different levels of positive end-expiratory pressure in artificially ventilated and intubated intensive care patients. *Heart & lung* [Internet]. 2006; 35(5):[334-41 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/100/CN-00572100/frame.html>.
15. Ahmed F, Shafeeq A, Moiz J, Geelani M. Comparison of effects of manual versus ventilator hyperinflation on respiratory compliance and arterial blood gases in patients undergoing mitral valve replacement. *Heart & lung* [Internet]. 2010; 39(5):[437-43 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/866/CN-00786866/frame.html>.
16. Dennis DM, Jacob WJ, Samuel FD. A survey of the use of ventilator hyperinflation in Australian tertiary intensive care units. *Crit Care Resusc.* 2010;12(4):262-8.
17. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: Wiley Online Library; 2008.
18. Martins WR, Blasczyk JC, Aparecida Furlan de Oliveira M, Lagoa Goncalves KF, Bonini-Rocha AC, Dugailly PM, et al. Efficacy of musculoskeletal manual approach in the treatment of temporomandibular joint disorder: A systematic review with meta-analysis. *Man Ther.* 2016;21:10-7
19. Hayes K, Seller D, Webb M, Hodgson CL, Holland AE. Ventilator hyperinflation: a survey of current physiotherapy practice in Australia and New Zealand. *NZJ Physiother.* 2011;39(3):124-30.
20. Nardelli LM, Garcia CS, Passaro CP, Rocco PR. [Understanding the mechanisms of ventilator-induced lung injury]. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007;19(4):469-74.
21. Blattner C, Guaragna JC, Saadi E. Oxygenation and static compliance is improved immediately after early manual hyperinflation following myocardial

- revascularisation: a randomised controlled trial. *Australian Journal of Physiotherapy*. 2008;54(3):173-8.
22. Patman S, Jenkins S, Stiller K. Manual hyperinflation--effects on respiratory parameters. *Physiother Res Int*. 2000;5(3):157-71.
 23. Kamiyama J, Jesmin S, Sakuramoto H, Shimojyo N, Islam M, Hagiya K, et al. Hyperinflation deteriorates arterial oxygenation and lung injury in a rabbit model of ARDS with repeated open endotracheal suctioning. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:73.
 24. Lemes DA, Zin WA, Guimaraes FS. Hyperinflation using pressure support ventilation improves secretion clearance and respiratory mechanics in ventilated patients with pulmonary infection: a randomised crossover trial. *Aust J Physiother*. 2009;55(4):249-54.
 25. Lotti GA, Braschi A. *Monitorização da mecânica respiratória*: Editora Atheneu; 2004.
 26. Garcia-Prieto E, Amado-Rodriguez L, Albaiceta GM. [Monitorization of respiratory mechanics in the ventilated patient]. *Med Intensiva*. 2014;38(1):49-55.
 27. Perez M, Mancebo J. Monitorizacion de la mecânica ventilatoria. *Medicina intensiva*. 2006;30(9):440-8.
 28. Stenqvist O, Odenstedt H, Lundin S. Dynamic respiratory mechanics in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: research or clinical tool? *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(1):87-93.
 29. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346(17):1281-6.
 30. Di Marco F, Devaquet J, Lyazidi A, Galia F, da Costa NP, Fumagalli R, et al. Positive end-expiratory pressure-induced functional recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2010;38(1):127-32.
 31. Brochard L, Martin GS, Blanch L, Pelosi P, Belda FJ, Jubran A, et al. Clinical review: Respiratory monitoring in the ICU - a consensus of 16. *Crit Care*. 2012;16(2):219.
 32. Cepkova M, Kapur V, Ren X, Quinn T, Zhuo H, Foster E, et al. Pulmonary dead space fraction and pulmonary artery systolic pressure as early predictors of clinical outcome in acute lung injury. *Chest*. 2007;132(3):836-42.

33. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:12.
34. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care.* 2011;15(4):229.
35. Paratz J, Lipman J. Manual hyperinflation causes norepinephrine release. *Heart Lung.* 2006;35(4):262-8.
36. Paratz J, Lipman J, McAuliffe M. Effect of manual hyperinflation on hemodynamics, gas exchange, and respiratory mechanics in ventilated patients. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2002;17(6):317-24.
37. Patman S, Jenkins S, Stiller K. Physiotherapy does not prevent, or hasten recovery from, ventilator-associated pneumonia in patients with acquired brain injury. *Intensive Care Med.* 2009;35(2):258-65.
38. Anderson A, Alexanders J, Sinani C, Hayes S, Fogarty M. Effects of ventilator vs manual hyperinflation in adults receiving mechanical ventilation: a systematic review of randomised clinical trials. *Physiotherapy.* 2015;101(2):103-10.

TABELAS:**Tabela 1. Estratégia de busca utilizada no Pubmed**

#1	("Ventilator hyperinflation" OR VHI OR "Manual hyperinflation" OR MHI OR (manual AND hyperinflation) OR 'bag squeezing' OR bagging OR (ventilator AND hyperinflation) OR hyperinflation OR "pressure support ventilation")
#2	("Ventilators, Mechanical"[Mesh] OR "Ventilators, Mechanical" OR "Mechanical Ventilator" OR "Mechanical Ventilators" OR "Ventilator, Mechanical" OR "Ventilator, Pulmonary" OR "Pulmonary Ventilators" OR "Pulmonary Ventilator" OR "Respirators" OR "Respirator" OR "Ventilators, Pulmonary" OR "Ventilators" OR "Ventilator" OR "Respiration, Artificial"[Mesh] OR "Respiration, Artificial" OR "Artificial Respiration" OR "Artificial Respirations" OR "Respirations, Artificial" OR "Ventilation, Mechanical" OR "Mechanical Ventilations" OR "Ventilations, Mechanical" OR "Mechanical Ventilation" OR "respiratory mechanics" OR "pressure support ventilation")
#3	(#1 AND #2)

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

ESTUDO (ano)	Participantes (n) I/C	Idade (média ± DP) I/C	Intervenção GI	Intervenção GC	Desfechos avaliados
AHMED, 2010	15/15	29±7,8/ 27,8±6,9	VCI= 150% do basal, FiO ₂ = 1,0, PPIC= 35 mm Hg, TI: 3.	RM, O ₂ = 15 L/min com válvula de PEEP, técnica 2s insp, 2s de pausa insp e 1s exp, TI: 3.	PaO ₂ /FiO ₂ , PH; PCO ₂ ; Cest; Cdin
BERNEY, 2002	20*	45,2(20,5)*	Incremento no VCI= 200ml, limitando em PPIC=40 cmH ₂ O, Fluxo= 20L/min, onda quadrada, TI: 20 min.	Aumento do VCI, limitando na PPIC=40cmH ₂ , pausa inspiratória de 2s e fluxo 10L/min	Volume de secreção, Cest
DENNIS, 2012	46*	57±18,9*	VCI=15 ml/Kg do peso ideal ou PPIC= 40 cm H ₂ O, incremento de 150 ml. Ti: não relatado	RM, O ₂ = 15L/min, PPIC=40cm H ₂ O, 2 s pausa inspiratória, válvula de PEEP e vibração manual	PaO ₂ /FiO ₂ , PaCO ₂ , Cdin, Peso de secreção; PAM e FC

n: número de pacientes, I/C: intervenção/controle, *: estudo cross-over, TI: tempo de intervenção, min: minutos PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação, FC: Frequência cardíaca, PAM: Pressão arterial média, RM: ressuscitador manual, Cest: complacência estática do sistema respiratório, Cdin: complacência dinâmica do sistema respiratório, insp: inspiração, exp: expiração, PPIC: pressão de pico, s: segundo, PEEP: pressão expiratória positiva, PH: potencial de hidrogênio, PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono, rpm: respiração por minuto, VCI: volume corrente inspiratório.

Tabela 3. Avaliação do risco de viés

ESTUDO	Geração da sequencia aleatória	Alocação sigilosa	Cegamento do terapeuta	Cegamento avaliadores dos desfechos	Descrição de perdas e exclusões	Análise por Intenção de Tratar
AHMED, 2010	S	NI	NI	NI	S	S
BERNEY, 2002	S	NI	NI	NI	S	S
DENNIS, 2012	S	NI	NI	NI	S	S

NI: Não informado, S: Sim, N: Não.

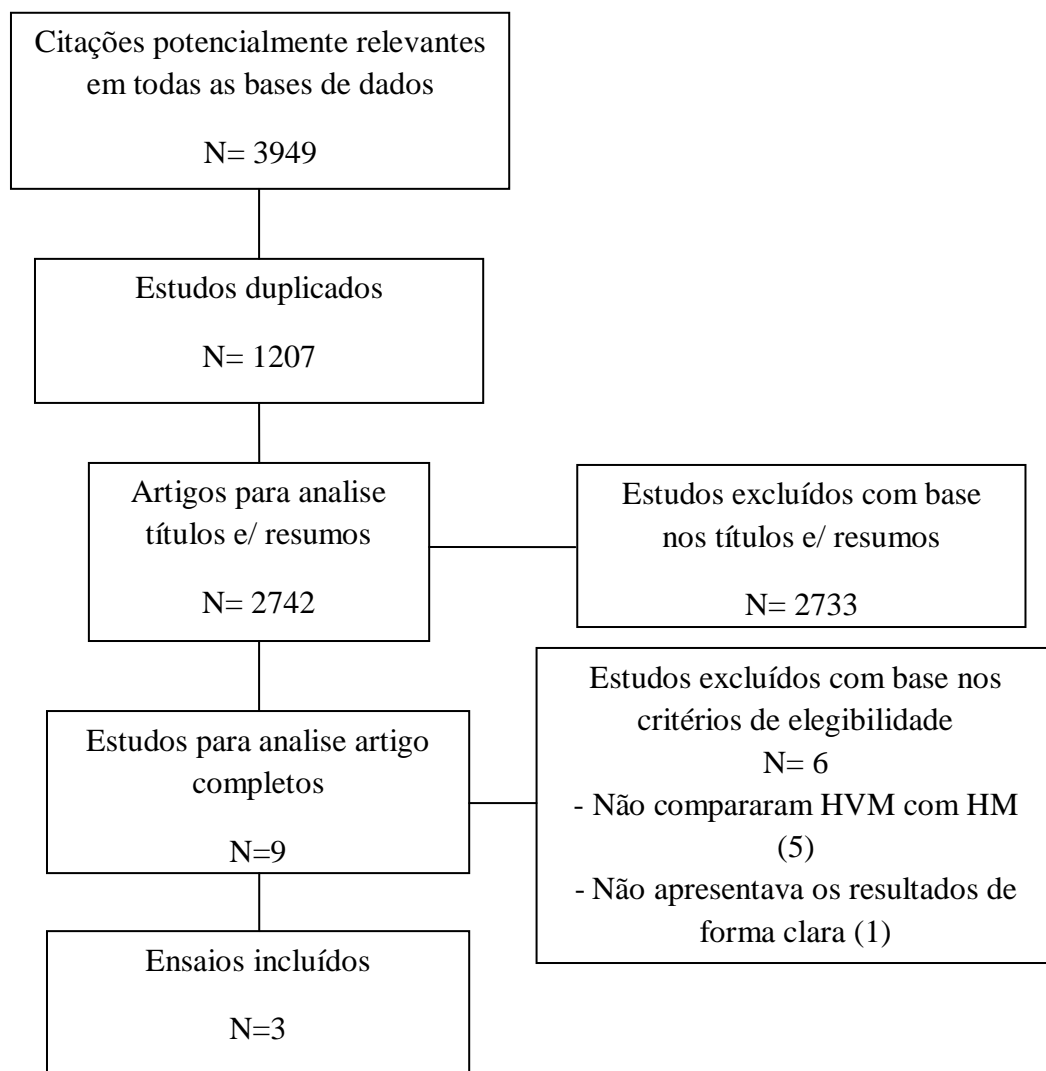
Figuras:

Figura 3. Fluxograma dos estudos incluídos

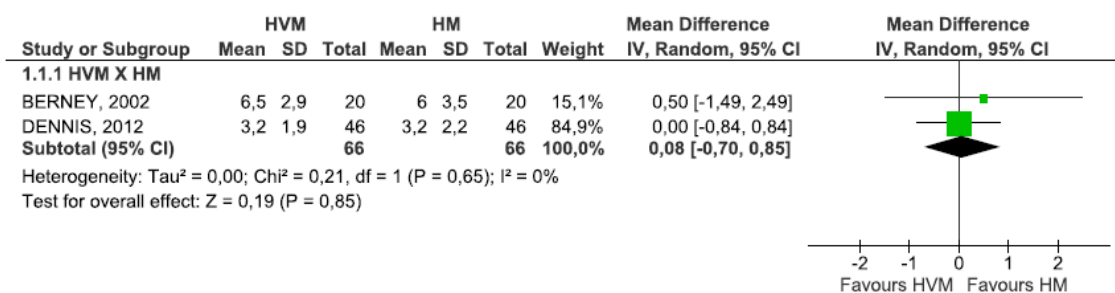


Figura 4. Comparação entre hiperinsuflação com ventilador mecânico vs. hiperinsuflação manual sobre o volume de secreção depurado.

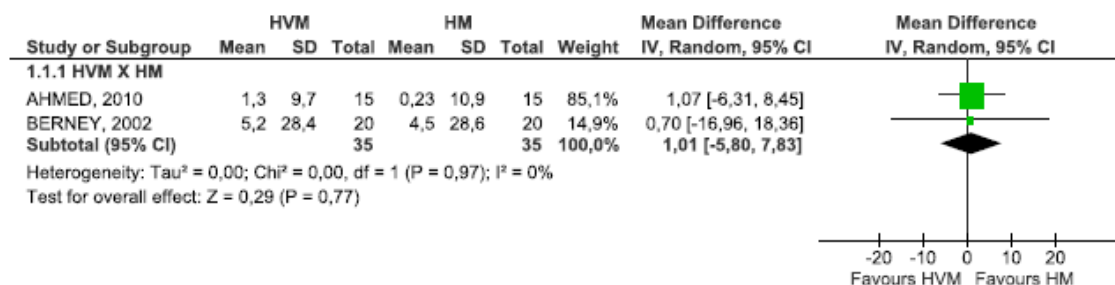


Figura 5. Comparação entre hiperinsuflação com ventilador mecânico vs. hiperinsuflação manual sobre a complacência estática.

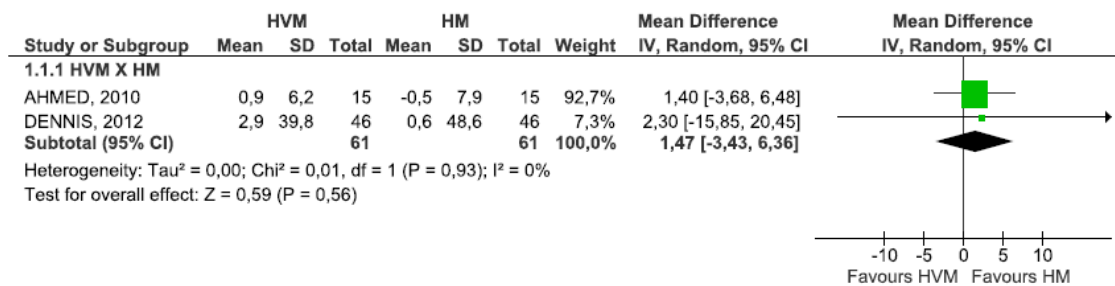


Figura 6. Comparação entre hiperinsuflação com ventilador mecânico vs. hiperinsuflação manual sobre a complacência dinâmica.

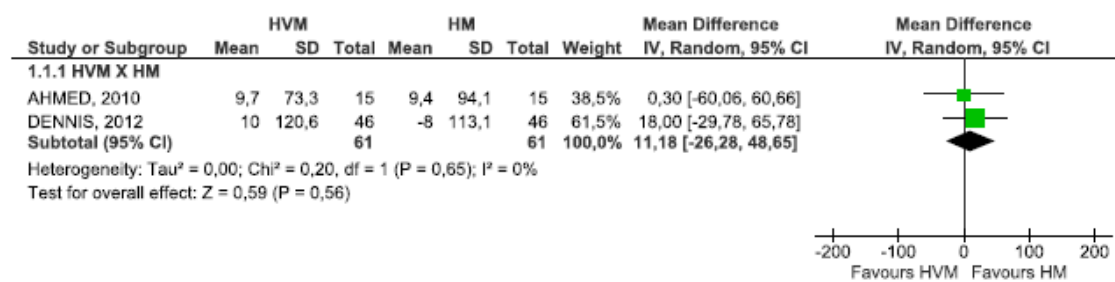


Figura 7. Comparação entre hiperinsuflação com ventilador mecânico vs. hiperinsuflação manual sobre relação PaO₂/FiO₂.

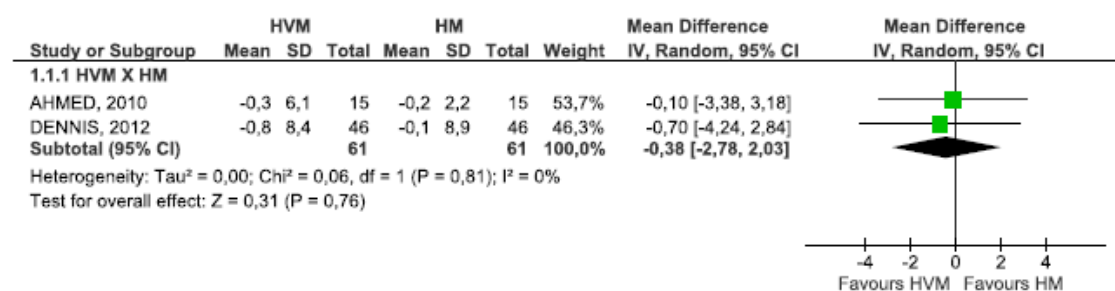


Figura 8. Comparação entre hiperinsuflação com ventilador mecânico vs. hiperinsuflação manual sobre PaCO₂.

7. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática com metanálise demonstrou que a hiperinsuflação com ventilador mecânico não apresentou diferenças em relação a hiperinsuflação manual nos desfechos analisados volume de secreção, complacência estática, complacência dinâmica do sistema respiratório, pressão arterial de dióxido de carbono e relação $\text{PaO}_2/\text{PaCO}_2$. Dessa forma, a hiperinsuflação com ventilador mecânico pode ser uma alternativa como uma manobra de higiene brônquica, pois promove melhor controle da pressão e do volume variado e apresenta o benefício de não desconectar o paciente do ventilador mecânico, logo, evitando o desrecrutamento alveolar e lesões por atelectotrauma ou hiperdistensão. Entretanto, devido às limitações dos estudos incluídos, novos estudos são necessários para confirmação dos achados.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática com metanálise demonstrou que tanto a hiperinsuflação com ventilador mecânico quanto a hiperinsuflação manual melhoram os desfechos volume de secreção, complacência estática e dinâmica, relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e PCO_2 e que não existe diferença entre as mesmas. Entretanto, devido às limitações dos estudos incluídos, novos estudos são necessários para confirmação dos achados. Esse estudo é extremamente relevante tendo em vista que a manobra com hiperinsuflação manual é muito mais utilizada que a manobra com ventilador mecânico, sendo que a primeira apresenta maior risco de lesão, pela dificuldade de monitorização bem como quanto à eficácia devido ser operador dependente. Dessa forma, a hiperinsuflação com ventilador mecânico pode ser uma alternativa como uma técnica de higiene brônquica.

ANEXOS

ANEXO A. PROSPERO INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS: CRD42014009132

UNIVERSITY *of York*
Centre for Reviews and Dissemination


National Institute for
Health Research

Home > My PROSPERO records Welcome: Mubow Sango Saravia [Sign out](#)

My PROSPERO records

Registration No. ↕	Title ↕	Status ↕	Submitted ↕	Updated ↕
CRD42015020672	Hyperinflation maneuver with mechanical ventilation: a systematic review with meta-analysis	Published	29/07/2015	14/03/2016

Page last updated: 24 October, 2013

Centre for Reviews and Dissemination | [Legal statements](#)

- Home
- Register a review
- My PROSPERO records**
- My details
- Search PROSPERO
- Search CRD databases
- About PROSPERO
- Inclusion criteria
- Help with registration
- News
- Support for PROSPERO
- References and resources
- Contact
- Disclaimer