



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

JAKSON HENRIQUE SILVA

**RASTREAMENTO DE DISFUNÇÕES RESPIRATÓRIAS EM INDIVÍDUOS NA
CONDIÇÃO PÓS-COVID-19**

RECIFE

2023

JAKSON HENRIQUE SILVA

**RASTREAMENTO DE DISFUNÇÕES RESPIRATÓRIAS EM INDIVÍDUOS NA
CONDIÇÃO PÓS-COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia aplicada à saúde.

Orientadora: Prof^a Dra Shirley Lima Campos

RECIFE

2023

Catálogo na fonte:
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

S586r Silva, Jakson Henrique.
Rastreamento de disfunções respiratórias em indivíduos na condição pós-covid-19
/ Jakson Henrique Silva – 2023.
110 p.

Orientadora: Shirley Lima Campos
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências
da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Recife, 2023.
Inclui referências e apêndices.

1. Covid-19. 2. Teste de função respiratória. 3. Técnicas de diagnóstico do sistema
respiratório. 4. Fisioterapia. 5. Inovação tecnológica. Campos, Shirley Lima (orientador).
II. Título.

615.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2023 - 212)

JAKSON HENRIQUE SILVA

**RASTREAMENTO DE DISFUNÇÕES RESPIRATÓRIAS EM INDIVÍDUOS NA
CONDIÇÃO PÓS-COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia aplicada à saúde.

Aprovada em: 17/03/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Shirley Lima Campos (Presidente/ Membro Interno)

Universidade Federal de Pernambuco/ PPG em Fisioterapia

Prof. Dr. Caio Cesar Araujo Moraes (Examinador Externo ao Programa)

Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Fisioterapia

Prof. Dr. Francisco de Assis da Silva Santos (Examinador Externo à Instituição)

Pós-doutor em Saúde Pública (IAM/ FIOCRUZ)

Dedico este trabalho aos meu pais, por sempre me encorajaram a ir além dos meus limites, as minhas irmãs por serem meu maior incentivo, às minhas sobrinhas, pois nelas deposito a esperança de um futuro melhor, e por fim a todos as pessoas envolvidas na construção de cada parágrafo deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Dizem que a gratidão move o mundo, e sinceramente falando acredito fielmente nisso. Acredito também que nenhuma pessoa no mundo consegue concluir o mestrado sem ajuda, apoio, incentivo, referências e alguns puxões de orelha. Tive ao meu lado durante todo o processo, pessoas que me incentivaram, torceram e me ajudaram a chegar onde cheguei, sei que na vida irei precisar trilhar novos desafios, mas, se todas essas pessoas estiverem ao meu lado tenho absoluta certeza que irei conseguir.

Agradeço aos meus colegas de turma e lamento por não termos tido tantos momentos vividos presencialmente. Agradeço em especial a Viviane Mastroianni e a Íris Amorim, parceiras, amigas, incentivadoras e grandes referências da fisioterapia. Se o mestrado me trouxe coisas favoráveis a AMIZADE que construímos foi uma delas. Não posso esquecer de citar minha grande amiga Anna Luísa, estamos juntos desde a graduação, e acho que no mestrado não seria diferente. Anna, o mundo precisa de mais pessoas como você, que é detalhista e busca fazer as coisas de forma justa e sensata.

Aos integrantes do LINDEF, pessoas de coragem, inteligência inexplicável e parceiros, espero de verdade nunca deixar de ser um LINDEFIANO. Aos componentes do LACAP, grato por toda partilha de conhecimentos e suporte quando necessário.

Aos meus alunos, orientandos e extensionistas do projeto de extensão, gratidão por contribuir fortemente com meu crescimento, obrigado por abraçar o projeto como se fosse de vocês. Saibam que levo comigo cada força de vontade de vocês em querer ser os profissionais que a fisioterapia precisa ter.

Eterna gratidão à minha orientadora Dra. Shirley Lima Campos, por toda confiança, credibilidade, apoio, incentivo, cobranças, puxões de orelha e por contribuir fortemente nesta minha etapa. Tive a sorte de ser escolhido pela pessoa que mais tenho orgulho de falar. Shirley é verdadeiramente uma líder, professora e mãe de todos os que ela acolhe. Gratidão.

Anderson Mota, meu parceiro, amigo, companheiro de histórias e vida. Obrigado por sempre estar presente, mesmo quando não foi oportuno estar, saiba

que sempre me lembro das suas palavras de incentivo. Obrigado pela credibilidade depositada, por ser refúgio e por sempre me apoiar.

Por fim, a minha família pela torcida, apoio, por vibrar comigo desde o resultado do processo seletivo e por sempre me encorajar a ir mais longe. O mestrado sempre foi um sonho que compartilhei com vocês e hoje celebramos mais esta conquista.

“Eu sou o que vocês fizeram de mim”

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001; CNPq (403341/2020-5) e FACEPE (APQ-0249-4.08/2

RESUMO

Introdução: A condição pós-COVID-19 confere sintomas que permanecem além de 12 semanas após o diagnóstico e podem persistir, quando associado ou não a outra doença pré existente. Compreendendo que a COVID-19 é uma doença multissistêmica, torna-se relevante averiguar a presença de disfunções do sistema respiratório após o período da fase aguda. **Objetivo:** Rastrear a ocorrência de disfunções respiratórias em indivíduos na condição Pós-COVID-19 a partir de uma avaliação multidimensional composta por espirometria, ventilometria (VENT), manovacuometria e análise do padrão respiratório. **Métodos:** Estudo observacional e transversal registrado no Clinical Trials (NCT05659615). Para rastrear disfunções respiratórias na condição Pós-Covid-19 foram realizadas espirometria (medição de capacidade vital forçada - CVF, Volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF1); manovacuometria (pressão ins e expiratórios máximas - PImáx e PEmáx, respectivamente), ventilometria (volume minuto - VM, volume corrente - Vt, frequência respiratória - FR, capacidade inspiratória - CI e capacidade vital lenta - CVL). O padrão respiratório foi avaliado pelo Respiratory Diagnostic Assistant (RDA) em pacientes que fornece, além das variáveis ventilométricas, mensuradas, fluxos e tempos ins e expiratórios no tempo. Na análise exploratória, 51 sujeitos foram estratificados conforme tempo de convalescença, 30 (60%) indivíduos entre 1 a 6 meses (4 a 24 semanas) e 21 (40%) com 25 a 52 semanas pós-Covid. As variáveis foram descritas em valores brutos, previstos e classificados como função preservada ou alterada. **Resultado:** Dos 51 sujeitos em condição pós-COVID-19, a maioria eram mulheres (58,8%), com idade média de $50,3 \pm 10,6$ anos. Cerca de 30 (60%) indivíduos encontravam-se entre 4 a 24 semanas e 21 (40%) com 25-47 semanas pós-Covid. Independente do estrato amostral, 63% apresentavam VEF1 predito abaixo do esperado, sugerindo a presença de um padrão obstrutivo e 64% tinham PEmáx abaixo do valor predito. O RDA indica alterações no ritmo do padrão respiratório em mais de 81% dos investigados. Não houve diferença entre os estratos para todas as variáveis da função respiratória avaliados. **Conclusão:** Pacientes em condições pós COVID-19 podem apresentar disfunção obstrutiva, levando a volumes e capacidades pulmonares reduzidos. O ritmo do padrão respiratório pode manter-se alterado após a COVID-19 em até 11 meses após a doença. A utilização destas avaliações na rotina do fisioterapeuta permite a estabilização de objetivos bem como

pode servir como parâmetro para aferir e acompanhar a evolução do tratamento.

Palavras-chave: covid-19; testes de função respiratória; técnicas de diagnóstico do sistema respiratório; fisioterapia; inovação tecnológica; dispositivo.

ABSTRACT

Introduction: The post-COVID-19 condition confers symptoms that remain beyond 12 weeks after diagnosis and may persist, when associated or not with another pre-existing disease. Understanding that COVID-19 is a multisystemic disease, it becomes relevant to investigate the presence of respiratory system dysfunctions after the acute phase period. **Objective:** To track the occurrence of respiratory disorders in individuals in the Post-COVID-19 condition based on a multidimensional evaluation consisting of spirometry, ventilometry (VENT), manovacuometry and analysis of the breathing pattern. **Methods:** Observational and cross-sectional study registered in Clinical Trials (NCT05659615). To track respiratory dysfunctions in the Post-Covid-19 condition, spirometry was performed (measurement of forced vital capacity - FVC, Forced expiratory volume in one second - FEV1); manovacuometry (maximum ins and expiratory pressure - MIP and MEP, respectively), ventilometry (minute volume - VM, tidal volume - Vt, respiratory rate - RR, inspiratory capacity - IC and slow vital capacity - SVC). The respiratory pattern was evaluated by the Respiratory Diagnostic Assistant (RDA) in patients that provides, in addition to the ventilometric variables, measured flows and ins and expiration times in time. In the exploratory analysis, 51 subjects were stratified according to the time of convalescence, 30 (60%) individuals between 1 to 6 months (4 to 24 weeks) and 21 (40%) with 25 to 52 weeks post-Covid. Variables were described in raw, predicted values and classified as preserved or altered function. **Result:** Of the 51 subjects in a post-COVID-19 condition, most were women (58.8%), with a mean age of 50.3 ± 10.6 years. About 30 (60%) individuals were between 4 to 24 weeks and 21 (40%) with 25-47 weeks post-Covid. Regardless of the sample stratum, 63% had predicted FEV1 lower than expected, suggesting the presence of an obstructive pattern, and 64% had MEP below the predicted value. The RDA indicates changes in the rhythm of the breathing pattern in more than 81% of those investigated. There was no difference between strata for all respiratory function variables evaluated. **Conclusion:** Patients with post-COVID-19 conditions may experience obstructive dysfunction, leading to reduced lung volumes and capacities. The rhythm of the breathing pattern can remain altered after COVID-19 for up to 11 months after the illness. The use of these evaluations in the physiotherapist's routine allows the stabilization of objectives and can serve as a parameter to measure and monitor the evolution of the treatment.

Keywords: covid-19; respiratory function tests; diagnostic techniques, respiratory system; physiotherapy; technological innovation; device

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Manovacuômetro digital para mensuração da pressão muscular respiratória | 41 |
| Figura 2 - Ventilômetro de Wright para mensuração de volumes e capacidades pulmonares | 43 |
| Figura 3 - Modalidade de funcionamento para avaliação do padrão respiratório | 44 |
| Figura 4 - Versão atual do protótipo do dispositivo RDA | 46 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas da amostra total e estratificada de acordo com o tempo de convalescença em 4 - 25 semanas e 25- 52 semanas do estudo | 70 |
| Tabela 2 - Comparação entre status funcional preservado e alterado para a amostra total considerando parâmetros de referência de normalidade | 72 |
| Tabela 3 - Dados da avaliação multidimensional da função respiratória estratificada de acordo com o tempo de convalescença | 73 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|----------------------|---|
| ATS | American Thoracic Society |
| CAPES | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior |
| CEP | Comitê de Ética e Pesquisa |
| CI | Capacidade Inspiratória |
| CNPq | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| COVID-19 | Coronavírus Disease 19 |
| CPT | Capacidade Pulmonar Total |
| CV | Capacidade Vital |
| CVF | Capacidade Vital Forçada |
| CVF/VEF | Relação Entre Capacidade Vital Forçada e Volume Expiratório Forçado |
| CVL | Capacidade Vital Lenta |
| CVL _{VENT} | Capacidade Vital Lenta Mensurada Pelo Ventilômetro |
| DATASUS | Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde |
| DEFISIO | Departamento de Fisioterapia da UFPE |
| DP | Desvio Padrão |
| DPOC | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica |
| EPIS | Equipamentos de Proteção Individual |
| FACEPE | Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco |
| FC | Frequência Cardíaca |
| Fl _{expRDA} | Fluxo Expiratório Mensurado Pelo RDA |
| Fl _{insRDA} | Fluxo Inspiratório Mensurado pelo RDA |
| FR | Frequência Respiratória |
| FR _{RDA} | Frequência Respiratória Mensurada Pelo RDA |
| GOLD | Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease |

| | |
|-------------------|---|
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| I:E | Relação Inspiração-Expiração |
| I:ERDA | Relação Entre o Tempo Inspiratório e Expiratório Mensurado pelo RDA |
| IES | Instituição de Ensino Superior |
| IMC | Índice de Massa Corpórea |
| ipm | Incursões por minuto |
| Kg | Quilograma |
| L | Litros |
| LACAP | Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar |
| LINDEF | Laboratório Multiusuário de Inovação Instrumental e Desempenho Físico-Funcional |
| LLN | Limite Inferior Norma |
| ml | Mililitro |
| n | Valor Absoluto |
| NICE | Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados |
| OEP | Pletismografia Optoeletrônica |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PA | Pressão Arterial |
| PE | Pernambuco |
| PE _{máx} | Pressão Expiratória Máxima |
| PFE | Pico de Fluxo Expiratório |
| PIBIC | Programas Institucionais de Bolsas de Iniciação Científica |
| PI _{máx} | Pressão Inspiratória Máxima |
| PPG-FT/UFPE | Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco |
| RDA | Respiratory Diagnostic Assistant |
| ref | Referência |

| | |
|------------------------|---|
| RNA | Ácido Ribonucléico |
| RT-PCR | Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction |
| s | Segundos |
| SARS-CoV | Síndrome Respiratória Aguda Grave |
| SARS-CoV-2 | Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 |
| SDRA | Síndrome do Desconforto Respiratório |
| SpO ₂ | Saturação Periférica de Oxigênio |
| SPSS | Statistical Package for the Social Science |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| T _{exp} | Tempo Expiratório |
| T _{expRDA} | Tempo Expiratório Mensurado Pelo RDA |
| Ti/T _{totRDA} | Relação Entre o Tempo Inspiratório pelo Tempo Total Mensurado pelo RDA |
| T _{ins} | Tempo Inspiratório |
| T _{insRDA} | Tempo Inspiratório Mensurado Pelo RDA |
| UFPE | Universidade Federal de Pernambuco |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |
| VEF | Volume Expiratório Forçado |
| VEF ₁ | Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo |
| VEF ₁ /CVF | Relação Entre o Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo e a Capacidade Vital Forçada |
| VENT | Ventilômetro |
| V _{exp} | Volume Expiratório |
| V _{ins} | Volume Inspiratório |
| VM | Ventilação Mecânica |
| VM | Volume Minuto |
| VM _{expRDA} | Volume Minuto Expiratório Mensurado Pelo RDA |
| VM _{insRDA} | Volume Minuto Inspiratório Mensurado pelo RDA |
| VR | Volume Residual |

| | |
|--------------------|--|
| Vt | Volume Total |
| Vt _{RDA} | Volume Total Mensurado Pelo RDA |
| Vt _{VENT} | Volume Total Mensurado Pelo Ventilômetro |
| WHO | World Health Organization |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | APRESENTAÇÃO | 19 |
| 2 | INTRODUÇÃO | 23 |
| 3 | REFERENCIAL TEÓRICO | 26 |
| 3.1 | CORONAVÍRUS | 26 |
| 3.1.1 | Linhagens SARS-CoV-2 | 27 |
| 3.1.2 | Classificação das Variantes do SARS-CoV-2 | 28 |
| 3.1.3 | Comprometimento respiratório decorrente do COVID-19 | 29 |
| 3.1.4 | Instrumentos de avaliação respiratória nos indivíduos Pós-COVID | 30 |
| 4 | JUSTIFICATIVA | 33 |
| 5 | HIPÓTESE | 34 |
| 6 | OBJETIVOS | 35 |
| 6.1 | OBJETIVO GERAL | 35 |
| 6.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 35 |
| 7 | METODOLOGIA | 36 |
| 7.1 | DESENHO DO ESTUDO | 36 |
| 7.2 | LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO | 36 |
| 7.3 | POPULAÇÃO DO ESTUDO | 36 |
| 7.4 | AMOSTRA DE PARTICIPANTES | 36 |
| 7.5 | CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE | 37 |
| 7.5.1 | Critérios de inclusão | 37 |
| 7.5.2 | Critérios de exclusão | 37 |
| 7.6 | CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PARTICIPANTES | 38 |
| 7.7 | COLETA DE DADOS | 38 |
| 7.7.1 | Avaliação respiratória | 39 |
| 7.7.1.1 | Procedimentos iniciais | 39 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 7.7.1.2 | Avaliação multidimensional da função respiratória | 40 |
| 7.7.1.2.1 | Manovacuometria | 40 |
| 7.7.1.2.2 | Espirometria | 42 |
| 7.7.1.2.3 | Ventilometria | 42 |
| 7.7.1.2.4 | Respiratory Diagnostic Assistant | 43 |
| 7.8 | ANÁLISE ESTATÍSTICA E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS | 46 |
| 8 | ASPECTOS ÉTICOS | 50 |
| 8.1 | RISCOS | 50 |
| 8.2 | BENEFÍCIOS | 50 |
| 8.3 | ARMAZENAMENTO DE DADOS | 51 |
| 8.4 | CONFLITO DE INTERESSES | 51 |
| 9 | RESULTADOS | 52 |
| 10 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 53 |
| | REFERÊNCIAS | 54 |
| | APÊNDICE A – ARTIGO | 61 |
| | APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO | 80 |
| | APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) | 84 |
| | APÊNDICE D - REVISÃO SISTEMÁTICA | 87 |

1. APRESENTAÇÃO

Esta dissertação pertence à área de concentração intitulada “Fisioterapia na atenção à saúde” do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), é produto do Edital Emergencial COVID-19 da UFPE e foi desenvolvida na linha de pesquisa pós-COVID-19, sob a orientação da Professora Dra. Shirley Lima Campos.

A dissertação foi desenvolvida a partir dos projetos "**APRIMORAMENTO DE UM DISPOSITIVO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA PARA O DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÃO DO PADRÃO RESPIRATÓRIO E MONITORAMENTO DE DISFUNÇÕES RESPIRATÓRIAS NO PÓS-COVID-19**" submetido a FACEPE na chamada pública FACEPE 06/2020-PROGRAMA PESQUISA PARA O SUS: GESTÃO COMPARTILHADA EM SAÚDE PPSUS – PERNAMBUCO, FACEPE (APQ-0249-4.08/20) e o projeto "**DESFECHOS CLÍNICOS E DA FUNCIONALIDADE RESPIRATÓRIA E MUSCULOESQUELETICA DE PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19 SUBMETIDOS A DIFERENTES MÉTODOS DE AJUSTE DA PEEP SOB MONITORAÇÃO DA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA**", financiado pelo CNPq / MCTI / MS (403341/2020-5) desenvolvido pelo Laboratório Multiusuário de Inovação Instrumental e Desempenho Físico-Funcional (LINDEF), em parceria com o Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) e o Laboratório de Recursos Terapêuticos Manuais (LACIRTEM) no período de *lockdown*, como atividade de pesquisa e estratégia de rastreamento elaborada diante de uma demanda social.

A pesquisa resultou no artigo original "**Avaliação multidimensional da função respiratória no rastreamento da condição Pós-COVID-19**", a ser submetido a Revista *American College of Chest Physicians* (CHEST), qualis A1 na avaliação quadrienal da CAPES (2017-2020). Este artigo é o produto principal da formação no programa de pós-graduação e segue apresentado para julgamento de qualidade científica pela banca examinadora.

Paralelamente, considerando a normativa do Regimento do PPG-FT/UFPE foi submetido outro artigo com primeira autoria intitulado "**Non-invasive ventilation or high flow nasal cannula for reducing hospital**

mortality in respiratory insufficiency due to Covid-19: a meta-analysis" à revista *Respiratory Medicine* qualis A2, na avaliação quadrienal da CAPES (2017-2020).

Em colaboração com o grupo de pesquisa "Instrumentação e inovação para as funções cardiorrespiratória e física: de modelos experimentais a UTI" outros produtos gerados:

1. "*Does the type of therapeutic support received in the acute phase of COVID-19 influence functional capacity during the post-COVID-19 ,phase? A cross-sectional study*": publicado na revista *Research, Society and Development*. doi: 10.33448/rsd-v11i10.32650.
2. "Accuracy of Algorithms and Visual Inspection for Detection of Trigger Asynchrony in Critical Patients : A Systematic Review. *Crit Care Res Pract*. 2021 Sep 28;2021:6942497. doi: 10.1155/2021/6942497.
3. Mental health impacts of physiotherapists during the COVID-19 pandemic: a systematic review' publicado na revista *Research, Society and Development*. DOI: 10.33448/rsd-v11i10.32650.

Essa pesquisa também possibilitou um trabalho de conclusão de curso da Graduação em Fisioterapia da UFPE intitulado "Avaliação da função muscular periférica em pacientes pós-COVID-19 e suas interações com a capacidade funcional e qualidade de vida" do discente Anderson Brasil Xavier.

O grupo de pesquisa pós-COVID-19 desenvolveu produções científicas que possibilitaram a participação, por meio de pôster, temas livres e anais, em simpósios/congressos nacionais e internacionais, os trabalhos produzidos foram:

1. *Long-term impacts of sars-cov-2 on health-related quality of life and symptoms of anxiety and depression on patients requiring hospitalization in northeastern Brazil. CHEST JOURNAL, 2022.*
2. *Analysis of respiratory pattern and pulmonary function in post covid-19 patients: a case report study. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE, 2022.*
3. *Analysis of Respiratory Pattern and Pulmonary Function in Post COVID19 Patients: A Case Report Study. In: American Thoracic Society 2022 International Conference, May 1318, 2022, San Francisco, CA, 2022. B58.*

- PULMONARY REHABILITATION: NEW HORIZONS*. v. 19. p. A3176.
4. *Is respiratory function recovered after covid-19? Interim analysis of a respiratory impairment screening in Recife, a Brazil s northeast city*. In: XX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva, 2022, Florianópolis. ANAIS DO XX SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA CARDIORRESPIRATÓRIA e FISIOTERAPIA EM TERAPIA INTENSIVA. SÃO PAULO: ASSOBRAFIR Ciência, 2022. p. 1-805.
 5. *Força de preensão palmar, capacidade funcional cardiorrespiratória e qualidade de vida após a covid-19: corte transversal de uma amostra no nordeste do brasil*. In: XX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva, 2022, Florianópolis. ANAIS DO XX SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA CARDIORRESPIRATÓRIA e FISIOTERAPIA EM TERAPIA INTENSIVA, SÃO PAULO: ASSOBRAFIR Ciência, 2022. p. 1-805.
 6. *Functional performance in the 6-minute walk test of hospitalized and non-hospitalized patients with covid-19*. 2021. In: XXVI Congresso Brasileiro de Medicina Intensiva, 2021. REVISTA BRASILEIRA DE TERAPIA INTENSIVA, 2021. v. 33. p. 105-105.
 7. *Cânula de alto fluxo versus suporte ventilatório não invasivo em pacientes adultos em pacientes adultos com COVID-19: Uma Revisão Sistemática*. In: III Simpósio PPG Fisioterapia UFPE: Desafios e perspectivas da pesquisa e Fisioterapia clínica, 2021, Recife. Anais do Simpósio PPG Fisioterapia UFPE: Desafios e perspectivas da pesquisa e Fisioterapia clínica.
 8. *Avaliação da função pulmonar e força muscular respiratória em indivíduos recuperados da covid-19*. In: II Simpósio e I Meet Internacional da Pós Fisioterapia UFPE, 2020, Recife. ANAIS DO II SIMPÓSIO DA PÓS FISIOTERAPIA UFPE I MEET INTERNACIONAL DA PÓS FISIOTERAPIA: CONECTANDO EXPERIÊNCIAS E VIVÊNCIAS, 2020.
 9. *Influência da assistência médica na força muscular de pacientes diabéticos sobreviventes à Covid-19 em Recife*. In: II Simpósio e I Meet Internacional da Pós Fisioterapia UFPE, 2020, Recife. ANAIS DO II SIMPÓSIO DA PÓS FISIOTERAPIA. UFPE. I MEET INTERNACIONAL DA PÓS FISIOTERAPIA: CONECTANDO EXPERIÊNCIAS E VIVÊNCIAS, 2020.

10. O cateter nasal de alto fluxo na síndrome respiratória aguda grave secundária ao covid-19. In: II Simpósio e I Meet Internacional da Pós Fisioterapia UFPE, 2020, Recife. ANAIS DO II SIMPÓSIO DA PÓS FISIOTERAPIA UFPE I MEET INTERNACIONAL DA PÓS FISIOTERAPIA: CONECTANDO EXPERIÊNCIAS E VIVÊNCIAS, 2020.
11. Perfil sociodemográfico e clínico de pacientes sobreviventes à covid-19 em Recife, Pernambuco: um estudo observacional. In: II Simpósio e I Meet Internacional da Pós Fisioterapia UFPE, 2020, Recife. ANAIS DO II SIMPÓSIO DA PÓS FISIOTERAPIA UFPE I MEET INTERNACIONAL DA PÓS FISIOTERAPIA: CONECTANDO EXPERIÊNCIAS E VIVÊNCIAS, 2020.
12. Tolerância ao exercício máximo através da ergoespirometria em hipertensos sobreviventes à COVID-19 em Recife, Pernambuco. In: II Simpósio e I Meet Internacional da Pós Fisioterapia UFPE, 2020, Recife. ANAIS DO II SIMPÓSIO DA PÓS FISIOTERAPIA UFPE I MEET INTERNACIONAL DA PÓS FISIOTERAPIA: CONECTANDO EXPERIÊNCIAS E VIVÊNCIAS, 2020.

2. INTRODUÇÃO

A infecção pela COVID-19 segue em constantes mutações, mantendo o interesse da Organização Mundial da Saúde, que em sua última atualização semanal epidemiológica (OMS, Edição 125, de 11 janeiro de 2023), registrou 2,9 milhões de novos casos e acima de 11 mil novas mortes mundialmente na primeira semana de janeiro de 2023.

Cerca de 80% dos casos podem apresentar manifestações clínicas leves a moderadas, enquanto que 15% evoluem para casos mais graves e 5% apresentam a doença em sua forma crítica. (WU; MCGOOGAN, 2020). Os efeitos a longo prazo devem ser esclarecidos uma vez que, algumas sequelas mantêm-se após o cessamento dos sintomas da fase aguda (SIVAN; TAYLOR, 2020). Entre as manifestações persistentes são descritas a fadiga, a disfunção musculoesquelética, mialgias e dispneia (OMS, 2022).

O prolongamento dos sintomas após a infecção da COVID-19, não explicados por outro diagnóstico alternativo podem ter associação ao termo "COVID-19 longo" ou "pós-COVID-19" e contempla a definição adotada pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados - NICE (SIVAN; TAYLOR, 2020).

Os sintomas com duração entre 4 a 12 semanas após a fase aguda, pode ser definida como "COVID-19 sintomático contínuo", a "síndrome pós-COVID-19" que relaciona-se a presença de sintomas além de 12 semanas, e a "condição pós-COVID-19" da OMS (SORIANO et al., 2022) confere continuação e novas sintomatologias além de 12 semanas após o diagnóstico.

Os sinais e sintomas das manifestações pós COVID-19, podem ser diagnosticadas tardiamente ou até mesmo não ser diagnosticada, os indivíduos podem desenvolver outros sintomas persistentes após a COVID-19 aguda que levam a dificuldades nas atividades diárias, baixa tolerância ao exercício e capacidade multissistêmica prejudicada. (RUSHFORTH et al., 2021).

Em um estudo de coorte realizado recentemente por Blomberg et al., (2021). envolvendo pacientes jovens (16 a 30 anos) em isolamento domiciliar, relatam que quase 60% dos sintomas são persistentes mesmo após 12 semanas independente da gravidade da doença e que os sintomas são sistêmicos (fadiga e falta de concentração), neuropsiquiátricas (anormalidades do sono, dor de cabeça crônica,

'nevoeiro cerebral', defeitos de memória, comprometimento do humor e síndromes dolorosas), cardíacas (palpitações e sintomas posturais) e respiratórios (tosse e dispneia) (MEHANDRU et al., 2022).

Alguns casos podem desenvolver disfunção pulmonar, redução dos volumes e capacidades pulmonares e conseqüentemente redução da capacidade funcional (GENG et al., 2020). O alto risco de persistência dos sintomas respiratórios justifica a necessidade de investigar as principais manifestações clínicas após a infecção pela COVID-19, de modo a auxiliar no adequado manejo para prevenção das futuras sequelas (LIU et al., 2020).

Um importante fator a ser considerado é o momento ideal para a realização da avaliação. A *British Thoracic Society*, recomenda que os testes sejam realizados após os casamentos dos sintomas, iniciada com a espirometria simples, associado às medidas da pressão muscular respiratória (pressão inspiratória máxima, pressão expiratória máxima), sendo também sugerida a avaliação do padrão respiratório (SIBILA et al., 2020).

Estudos de avaliação da função pulmonar realizado com sobreviventes da COVID-19 apontam que a lesão pulmonar induzida pela infecção pode levar a diminuição da função pulmonar independente da gravidade da doença (XU et al., 2020). Em um estudo longitudinal (HUANG et al., 2020), que avaliou a função pulmonar em 57 indivíduos através da espirometria, aproximadamente 85% tiveram comprometimento pulmonar entre as quatro semanas após o cessamento dos sintomas seguindo as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS). Dados sobre infecção anteriores semelhantes ao COVID-19 relatam e sugerem que os indivíduos podem apresentar comprometimento pulmonar persistente por meses ou até anos após o cessamento dos sintomas (ONG et al., 2005)

Relatos sobre as alterações preservadas ou alteradas da função respiratória a longo prazo de sujeitos que se recuperam da COVID-19, ainda são escassos. Diante disto, é importante que instrumentos na área da saúde sejam capazes de avaliar quaisquer anormalidades respiratórias, que apresentem confiabilidade e validade adequadas. O contexto relatado, expõe que uma avaliação robusta e individualizada que contemple dados do padrão respiratório, pode acarretar em um plano de tratamento direcionado e específico, contribuindo para o retorno a participação da sociedade, ajudando cada indivíduo a melhorar sua função interpessoal e qualidade de vida (SHEEHY, 2020).

Uma revisão sistemática (TORRES-CASTRO et al., 2020) publicada com ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, avaliou a função respiratória de indivíduos após a infecção da COVID-19 por meio da ventilometria, espirometria e manovacometria. Um novo instrumento foi desenvolvido pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), o Respiratory Diagnostic Assistant (RDA) com finalidade de avaliar, monitorizar e analisar o padrão respiratório de forma quantitativa, gráficas e tendências das variáveis respiratórias (CAMPOS et al., 2021).

Nesse sentido, esse estudo se propõe a avaliar amplamente a função respiratória a partir da espirometria, ventilometria, além de analisar variáveis do padrão respiratório utilizando o dispositivo RDA e a manovacuetria em indivíduos na condição pós COVID-19, de modo a rastrear a ocorrência de funções respiratórias alteradas nos indivíduos com 1 a 6 meses e naqueles entre 6 e 12 meses após o Covid-19.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 CORONAVÍRUS

O Coronavírus é integrante de uma família de vírus de RNA envelopado que possui espículas em sua superfície que se assemelha a uma coroa (do latim corona) e são conhecidos desde meados de 1960, onde possuem seis espécies que favorecem o surgimento de doenças em seres humanos e as infecções causadas podem provocar desde um resfriado comum até as síndromes respiratórias graves (SARS-CoV). Atualmente, em dezembro de 2019, após uma exposição zoonótica no Mercado de Frutos do Mar em Wuhan na China, foi descoberto o SARS-CoV-2 que é o sétimo coronavírus responsável pela doença da COVID-19 (ZHU et al., 2020; LI et al., 2020).

O COVID-19 se tornou rapidamente uma emergência de saúde global, pois o SARS-CoV-2 se propagou por todos os continentes, levando ao aumento súbito do número de pessoas infectadas e conseqüentemente provocando milhares de mortes em todo o mundo (ZHU et al., 2020). A Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou no dia 11 de março de 2020 uma pandemia global devido ao surto de infecção provocada pelo novo coronavírus, já no dia 26 de fevereiro o primeiro caso foi confirmado no Brasil. Atualmente, o número de casos continua em crescimento exponencial em todo o mundo, chegando a marca de 44.5 milhões de casos confirmados e 1,1 milhões de mortes (OPAS, 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 é ocasionada pela invasão celular ao receptor da enzima conversora de angiotensina, a qual é expressa na superfície de diversas células do corpo, como pulmão e coração, além do epitélio intestinal, endotélio vascular e os rins (MBA LEROY RABBANI et al., 2020). Portanto, mesmo a SARS-CoV-2 sendo conhecida principalmente como uma doença pulmonar, observou-se outras manifestações extrapulmonares que podem se apresentar de forma leve ou grave atingindo múltiplos sistemas (GUPTA et al., 2020). Os sintomas podem variar de acordo com o indivíduo, de forma que alguns evoluem de maneira assintomática e outros com sintomas, os quais podem ser desde um resfriado comum a febre, tosse seca, dispneia, anosmia, mialgia, fadiga, dor de cabeça e diarreia (HUANG et al., 2020).

A transmissão pelo SARS-CoV-2 ocorre principalmente através das gotículas respiratórias e aerossóis, sendo detectado também nas fezes, independente do indivíduo sintomático ou assintomático (CLERKIN et al., 2020). Levando em consideração os números crescentes e a facilidade de disseminação, alguns países optaram por uma estratégia de bloqueio chamada de Lockdown visando reduzir a pandemia por meio das restrições ao movimento, pessoas confinadas por período prolongado em sua residência e limitação ao contato social de familiares e amigos (BIASE et al., 2020). Por conseguinte, o isolamento gerou impactos negativos em diversos âmbitos na vida diária da sociedade acometida ou não pela doença do novo coronavírus.

Diante do cenário atual, a economia foi uma dos impactos negativos provocados pela pandemia, pois muitas empresas sofreram prejuízos diante do isolamento imposto pelo governo, inclusive algumas nem conseguiram mais se manter, sendo necessário fechar as portas provocando um aumento na taxa de desemprego em três mais que o previsto pela COVID-19 (MORGAN, 2020). Consequentemente, gerando um sofrimento psíquico principalmente em adultos, de forma que muitos acabam iniciando ou aumentando seus comportamentos adversos à saúde através do tabagismo, ingestão de álcool, piora da qualidade do sono e atividade física (STANTON, 2020).

3.1.1 Linhagens SARS-CoV-2

Com o passar dos meses a foi criado um sistema para tentar descrever os tipos das novas mutações do SARS-CoV-2 na tentativa de facilitar a epidemiologia a revelar algum tipo de interação entre surtos globais que possuíam genomas virais semelhantes (KOYAMA et al., 2020). Na estrutura da filogenia do SARS-CoV-2 existem duas linhagens nomeadas de A e B (KOYAMA et al., 2020) Os da linhagem B foi conhecida e publicada de forma inédita, a linhagem viral A, por compartilhar duas variantes distintas com vírus do morcego, pode ser considerada mais antiga (FRASER et al., 2014).

3.1.2 Classificação das variantes do SARS-CoV-2

As variações genéticas do SARS-CoV-2 foram sendo descobertas e sendo transmitidas pelo mundo durante a pandemia da COVID-19 e estão divididas em três classes (LEÓN et al., 2022):

1. Variantes de interesse
2. Variantes de preocupação
3. Variantes de grande consequência

As variantes de interesse podem ser classificadas como aquelas que possuem marcadores genéticos específicos associados a mutações que lesa o gene que codificador da proteína S, interagindo com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula, afetando sua transmissibilidade (LEÓN et al., 2022). As preocupantes são variantes que podem apresentar alta transmissibilidade, causando casos mais severos da doença, limitação significativa da neutralização dos anticorpos, tratamentos vacinais menos eficazes ou falhas no diagnóstico (LEÓN et al., 2022). As de grandes consequências evidenciam que medidas preventivas e/ou médicas podem reduzir significativamente sua valia em comparação com as já circulantes anteriormente (LEÓN et al., 2022).

Dentre as variantes do SARS-CoV-2, destacam-se a variante Beta (B.1.351), identificada inicialmente na África do Sul, possui mutações no gene da proteína spike que podem afetar a eficácia das vacinas e a resposta imune (TEGALLY et al., 2021). A variante Delta (B.1.617.2), originária da Índia, tem mostrado alta transmissibilidade e a capacidade de escapar parcialmente da imunidade adquirida (LIU et al., 2021). A variante Gama (P.1), identificada no Brasil, apresenta mutações de preocupação, incluindo mutações no domínio de ligação ao receptor e no domínio N-terminal, que podem ter implicações na eficácia das vacinas e na resposta imune (FARIA et al., 2021). A variante Alpha (B.1.1.7), foi identificada pela primeira vez no Reino Unido, se caracteriza por apresentar mutações na proteína spike do vírus, tornando-a potencialmente mais transmissível. (VOLZ et al., 2021). A variante Omicron foi identificada primeiramente na África do Sul, em 2021, e possui a maior taxa de mutações e maior transmissibilidade (ADAMOSKL et al., 2022) devido a sua evasão imunológica, podendo escapar da resposta imune da vacina. (FAN et al., 2022).

3.1.3 Comprometimento respiratório decorrente da COVID-19

Levando em consideração os sintomas respiratórios associados ao COVID-19, estima-se que 5% da população desenvolvem insuficiência respiratória e 40% dos indivíduos hospitalizados poderão evoluir com a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sendo a mais importante causa de morte nesses indivíduos por causar uma grande injúria pulmonar aguda (WU; MCGOOGAN. 2020).

Dados Chineses afirmam que a taxa de letalidade tende a aumentar quando o sujeito evolui com sintomas respiratórios graves, pois necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) necessitando por muitas vezes de ventilação mecânica (GRASSELLI, et al. 2020). A ventilação mecânica (VM) pode ser a primeira terapêutica a ser adotada precocemente, a fim de evitar que os indivíduos com COVID-19 evoluam de uma doença leve para uma lesão pulmonar mais grave, visto que grandes esforços inspiratórios podem levar a lesão pulmonar induzida pelo próprio sujeito (TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2020).

O impacto que a VM pode trazer aos indivíduos com COVID-19 ainda é desconhecido, essas sequelas podem estar associadas a real necessidade da VM e a outros fatores tais como: idade e a presença de outras comorbidades (TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2020). A descontinuação da VM deve ser realizada criteriosamente, uma vez que o processo feito de forma errônea pode levar a necessidade de retorno a VM e aumentar consideravelmente a lesão pulmonar, induzido altas taxas de mortalidade (MARINI; GATTINONI, 2020).

Alguns indivíduos após a internação hospitalar apresentaram alguns sintomas persistentes, como a dispnéia podendo estar presente em moderados esforços, diante a mobilização passiva ou até mesmo em repouso, e a dessaturação persistente de oxigênio, mesmo em condições de repouso (CARDA et al., 2020). Indivíduos com persistência de sintomas respiratórios mesmo após a fase aguda da doença podem provavelmente ter uma maior chance de desenvolver sequelas a longo prazo, sejam elas físicas ou funcionais e dificuldades na sua inserção a comunidade, colaborando negativamente na sua qualidade de vida (CARDA et al., 2020).

No estudo observacional realizado por Ricotta e colaboradores (2022) evidenciou que os indivíduos, após serem infectados pelo vírus, tiveram a mecânica respiratória prejudicada frente ao exercício físico, onde 15 pessoas, após a infecção do vírus e saída da quarentena onde conclui-se que, a SARS-CoV-2 diminuiu de forma

significativa o pico de fluxo expiratório (PFE), pressão inspiratória máxima (PI_{máx}), pressão expiratória máxima (PE_{máx}), expansibilidade abdominal e a tolerância cardiorrespiratório frequent ao exercício.

3.1.4 Instrumentos de avaliação respiratória nos indivíduos Pós-COVID

Dentre as repercussões ocasionadas pela COVID-19 está em destaque o comprometimento da função pulmonar, podendo estar associado aos efeitos deletérios da suplementação adicional de oxigênio, ao tempo de hospitalização, o uso da ventilação mecânica e o uso de drogas sedativas e bloqueadores neuromusculares (ISER et al., 2020). Alguns sujeitos sobreviventes do COVID-19 podem evoluir com padrão pulmonar restritivo e pode estar associado ao aumento do risco de comorbidades com risco de vida (ZHU et al., 2020).

Assim como nas pneumonias virais atípicas, a avaliação da função pulmonar em indivíduos após o acometimento pela COVID-19, deve ser cuidadosamente investigada, pois medidas terapêuticas podem ser tomadas a partir de uma avaliação criteriosa (HSIEH et al., 2018). Apesar de ser uma doença nova e com alto risco de persistências dos sintomas respiratórios, é importante a exploração das principais características clínicas pós COVID-19, que podem auxiliar no adequado manejo para prevenção das futuras sequelas (LIU et al., 2020).

Dentre alguns instrumentos de avaliação da função respiratória está a manovacomетria que tem como objetivo mensurar a pressão estática respiratória máxima. Trata-se de um teste simples, rápido, esforço-dependente e não invasivo, o qual mostrará de forma quantitativa a pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) e a pressão expiratória máxima (PE_{máx}) (MONTEMEZZO et al., 2010). Sua eficácia é ampla e garante identificar algumas alterações clínicas: como déficit de pressão muscular e capacidade de tossir, além de auxiliar no diagnóstico de doenças neuromusculares, garantindo estabelecer critérios importantes para boa resposta ao tratamento (SANTOS et al., 2017).

A capacidade vital (CV) assim como outras medidas, são utilizada como importantes ferramentas de teste da função respiratória, e é capaz de verificar anormalidades em pessoas com alterações na função respiratória e/ou fraqueza muscular, assim como doenças pulmonares obstrutivas ou restritivas (GIBSON et al.,

2002). Apesar da sua pouca confiabilidade clínica, o instrumento ideal para mensuração de capacidades e volumes pulmonares é o ventilômetro que consiste em um teste simples, analógico e de fácil manejo que averigua durante uma respiração basal durante um minuto o volume minuto (VM) e a frequência respiratória (FR). Os indivíduos são instruídos a realizar alguns volumes pulmonares: a capacidade vital lenta (CVL) por no mínimo três vezes quando o valor entre elas não ultrapasse 5% de variância (MARTINEZ et al., 2019).

O teste mais utilizado para inspeção da função pulmonar é a espirometria, porém consiste em uma avaliação esforço-dependente, que impõe compreensão e colaboração do sujeito avaliado, o que pode dificultar se o mesmo for de idade avançada ou até mesmo tiver algum déficit de compreensão (FERREIRA et al., 2017). Os testes de função pulmonar são capazes de identificar alterações que podem estar associadas a doenças do sistema respiratório e a resposta a algum tratamento, colaborando desta forma para um melhor direcionamento da prática de reabilitação através da avaliação das variáveis: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF) e a relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (VEF1/CVF) (MARTINEZ et al., 2019).

Outros métodos, fornecem uma análise multidimensional do movimento toracoabdominal por sistemas de câmeras e/ou cintas toracoabdominais, com captação de sinais que fomentam uma avaliação quali e quantitativa a partir de variáveis de fluxo e volume ao longo do tempo, mas que, geralmente não são portáteis e têm alto custo de aquisição, de uso ou de manutenção (WILLIAMSON, 2021; ALHUTHAIL, et al., 2021; FORMIGA, et al., 2022).

A importância da avaliação do padrão respiratório em indivíduos após o acometimento da COVID-19 gerou a necessidade de investimento em novos dispositivos portáteis e de baixo custo. Nesse sentido, o *Respiratory Diagnostic Assistant (RDA)*, é um instrumento não invasivo e sem radiação, desenvolvido por um laboratório de uma universidade pública brasileira (Campos et al, 2021), com o objetivo de avaliar de forma quantitativa através de diversas variáveis: frequência respiratória (FR), volume total (V_{tRDA}), volume minuto inspiratório (VM_{insRDA}), volume minuto expiratório (VM_{expRDA}), fluxo inspiratório (Fl_{insRDA}), fluxo expiratório (Fl_{expRDA}), tempo inspiratório (T_{insRDA}), tempo expiratório (T_{expRDA}), relação entre o tempo inspiratório e o tempo expiratório ($I:E_{RDA}$) e a relação entre o tempo inspiratório

pelo tempo total (T_i/T_{totRDA}) e de forma qualitativa, através da análise gráfica do padrão respiratório.

4. JUSTIFICATIVA

Indivíduos sobreviventes à fase aguda do novo coronavírus tendem a sofrer alterações voltadas ao sistema respiratório, por se tratar de uma doença que pode ocasionar também alterações multissistêmicas, causadas principalmente por um longo período de hospitalização e/ou pela gravidade da doença.

O diagnóstico da função respiratória e padrão respiratório, que explore informações quantitativas e de inspeção visual gráfica dos volumes e fluxos gerados durante uma respiração basal em sujeitos pós COVID-19, embora a maioria das pessoas sobreviventes da COVID-19 desenvolvam complicações respiratórias. As complicações respiratórias podem estar associadas aos determinantes fisiopatológicos induzidos pela infecção SARS-Cov-2.

A identificação da presença das disfunções respiratórias para os indivíduos, pode gerar um alerta e o interesse pela busca de intervenções e ou tratamento ideal. Os dados gerados podem ter impacto da doença a longo prazo, contribuindo fortemente para controlar as reais repercussões trazidas pela COVID-19.

De forma adicional o RDA é um instrumento de inovação tecnológica que dá de forma inédita dados do padrão respiratório através de variação de volume de fluxo ao longo do tempo e permite avaliar de forma quantitativa e qualitativamente o padrão respiratório.

5. HIPÓTESES

H0: O percentual de indivíduos com disfunções respiratórias correspondentes à condição de pós-Covid-19 são similares no período de 4-24 semanas e 25-52 semanas de convalescença.

H1: O percentual de indivíduos com disfunções respiratórias correspondentes à condição de pós-Covid-19 diferem no período de 4-24 semanas e 25-52 semanas de convalescença.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a função pulmonar, volumes e capacidades pulmonares, o padrão respiratório e as pressões respiratórias máximas, de modo a rastrear a ocorrência de disfunções respiratórias em indivíduos na condição pós COVID-19.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a amostra com variáveis sociodemográficas e clínicas (sexo, idade, Índice de massa corporea - IMC, estado civil, etnia, escolaridade, renda, comorbidades, etilismo, tabagismo, manejo da doença na fase aguda sob hospitalização ou isolamento domiciliar, tempo de convalescença);
- Descrever os valores brutos e preditos de variáveis da função respiratória medidos na estratégia multidimensional de avaliação:
 - Ventilometria: Volume minuto (VM), Volume corrente (Vt), frequência respiratória (FR), Capacidade inspiratória (CI) e Capacidade vital Lenta (CVL)
 - Espirometria: CVF, VEF e CVF/VEF
 - Manovacuometria: Pimáx e Pemáx
 - RDA: V_{tRDA} , $V_{MinsRDA}$, $V_{MexprDA}$, VT, $F_{IinsRDA}$, FR_{RDA} , T_{insRDA} , T_{exprDA} , T_i/T_{totRDA} , $I:E_{RDA}$
- Classificar as variáveis da função respiratória como preservadas ou alteradas, a partir dos valores previstos ou marcadores fisiológicos
- Comparar as proporções de função preservada ou alterada, de acordo com a classificação das variáveis da função respiratória, no período de 4-24 semanas e 25-52 semanas de convalescença.

7. METODOLOGIA

7.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal, de acordo com as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* – (MALTA et al., 2010) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE (número 4.666.483), e registrado no Clinical Trials (NCT05659615).

7.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A coleta de dados foi realizada no Departamento de Fisioterapia da UFPE (DEFISIO), no Laboratório Multiusuário de Inovação Instrumental e Desempenho Físico-Funcional (LINDEF) e no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), Recife, Pernambuco. O cronograma da pesquisa compreende desde a revisão bibliográfica, iniciada a partir de setembro de 2020, até a previsão de defesa da Dissertação, em novembro de 2022. A coleta de dados foi realizada de agosto a novembro de 2021, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFPE.

7.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população foi formada por sujeitos de ambos os sexos, com faixa etária entre 18 e 65 anos, que tiveram diagnóstico confirmado de COVID-19, através de exames laboratoriais como o teste de biologia molecular da RT-PCR ou o teste sorológico.

7.4 AMOSTRA DE PARTICIPANTES

A amostra foi composta por sujeitos encaminhados do ambulatório pós-COVID-19 do Hospital das Clínicas da UFPE - Universidade Federal de Pernambuco e por demanda espontânea após a divulgação da pesquisa na imprensa, mídia televisiva local e compartilhamento de *flyer/post* nas redes sociais

(Instagram, WhatsApp). Para a análise exploratória, os indivíduos foram estratificados de acordo com o tempo de convalescença em dois grupos: indivíduos com 4-24 semanas (1-6 meses) e 25-52 semanas de convalescença (acima de 6 meses a 12 meses).

7.5 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

7.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos adultos, entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico prévio de COVID-19 comprovado por exame sorológico ou RT-PCR, e com pelo menos um dos seguintes sintomas no período pós-COVID: tosse, dispneia ou fadiga após 4 semanas até 45 semanas do diagnóstico da fase aguda da infecção, sedentários até o momento de avaliação.

7.5.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os sujeitos na fase ativa da infecção por COVID-19 ou reinfectados; aqueles que apresentaram instabilidade hemodinâmica durante a realização dos testes (de acordo com os critérios de interrupção de cada protocolo de teste); aqueles que apresentaram doenças ortopédicas e neurológicas que poderiam impossibilitar a realização do teste ou dificultar a compreensão de alguma manobra para avaliação; gestantes; tabagistas; indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); indivíduos com doença renal crônica; asmáticos não controlados de acordo com GINA COMMITTEE (2022); e também os que se recusaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – ANEXO 1.

7.6 CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PARTICIPANTES

O recrutamento dos sujeitos para participar da pesquisa foi feito por duas vias. Uma delas compreende a divulgação em meios de comunicação e mídias sociais, onde foram expostos os critérios de elegibilidade e o telefone para contato. Deste modo, os sujeitos interessados entraram em contato com o telefone divulgado para receber mais informações e orientações sobre o estudo, e ao preencherem os critérios de elegibilidade, foram instruídos a comparecer no departamento de Fisioterapia da UFPE.

A outra via de entrada foi o recrutamento dos sujeitos pós-covid-19 provenientes de internamento no Hospital das Clínicas de Pernambuco. Esses indivíduos, encaminhados para o ambulatório do hospital, foram direcionados para um acompanhamento multidisciplinar pós alta do internamento hospitalar, sendo então captados para o estudo neste momento.

Os indivíduos de ambas as vias de entrada foram avaliados após o isolamento domiciliar e/ou após a alta hospitalar, não ultrapassando o período de seis meses após a fase aguda da doença, com dia e hora marcada, usando vestimentas leves e tênis, apropriados para a avaliação.

7.7 COLETA DE DADOS

Inicialmente os envolvidos na pesquisa autorizaram sua participação voluntária por meio da assinatura do TCLE – ANEXO 1, que lhes foi disponibilizado, e no qual estavam contidos, de forma clara e objetiva, todos os escopos e procedimentos a serem executados durante o estudo, bem como a garantia de sigilo de todos os dados gerados que foram utilizados apenas para fins estatísticos e para confecção de gráficos e tabelas.

A coleta de dados foi realizada no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP) do Departamento de Fisioterapia da UFPE (DEFISIO), onde foram obtidos os dados sociodemográficos (sexo, estado civil, etnia, renda, escolaridade), antropométricos (idade, peso, altura e índice de massa corpórea – IMC) e antecedentes clínicos do voluntário através de informações colhidas em resumos de alta hospitalar e autorrelato (hábitos – etilismo/tabagismo,

comorbidades, presença e tempo de internamento, necessidade de transferência à Unidade de Terapia Intensiva – UTI, e tempo de permanência, necessidade de assistência ventilatória mecânica, e tempo de permanência, uso de tubo orotraqueal ou traqueostomia, uso de medicamentos).

A coleta dos dados sociodemográficos, antropométricos e antecedentes clínicos do voluntário, além do exame físico, foram realizados por uma equipe de seis pesquisadores treinados. A avaliação multidimensional da função respiratória foi realizada por um mesmo fisioterapeuta especialista na área cardiorrespiratória para cada teste executado. A coleta de dados e avaliação respiratória foi executada em um mesmo dia.

Todos os cuidados e medidas de segurança foram tomadas em decorrência da expansão da COVID-19. Durante a coleta de dados, os indivíduos utilizaram máscara, retirando apenas para executar as manobras de avaliação, e foi disponibilizado álcool em gel 70% para higienização das mãos.

O avaliador utilizou os EPI's recomendados pela (ANVISA, 2021) sendo eles: 1) gorro/touca descartável; 2) óculos de proteção ou protetor facial; 3) máscara (tipo N95, N99, N100, PFF2 ou PFF3); 4) avental impermeável de mangas compridas descartável; 5) luvas de procedimento. Os instrumentos utilizados na avaliação foram devidamente higienizados antes da avaliação seguinte.

7.7.1 Avaliação respiratória

7.7.1.1 Procedimentos Iniciais

Na data agendada, após checagem dos critérios de elegibilidade (Checklist, Apêndice B), os sujeitos foram submetidos a uma avaliação clínica, exame físico e avaliação multidimensional da função respiratória. A avaliação clínica consistiu de um exame físico onde foi avaliado a pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR), saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e frequência cardíaca (FC). A avaliação multidimensional respiratória foi constituída pela avaliação dos seguintes parâmetros: A função pulmonar, através da espirometria, volumes e capacidades pulmonares aferidos pelo ventilômetro, a pressão muscular respiratória medida através da manovacuometria e a percepção do padrão respiratório através do RDA.

Todos os cuidados foram tomados em decorrência ainda da expansão da COVID-19 e todas as medidas de segurança foram realizadas, incluindo os equipamentos de proteção individual (EPI's) para a equipe da pesquisa e sujeitos. Foram disponibilizados EPI's para profissionais que entraram em contato com casos confirmados do COVID-19, como: gorro, óculos de proteção ou protetor facial, máscara, avental impermeável de mangas compridas e luvas de procedimento. O tipo de máscara pode variar quanto ao tipo de procedimento realizado com o indivíduo, necessitando de uma filtração de 95% para procedimentos que gerem aerossóis (ventilação assistida, etc) (ANVISA, 2021).

7.7.1.2 Avaliação multidimensional da função respiratória.

A avaliação multidimensional da função respiratória consistiu em uma avaliação clínica, exame físico e avaliação instrumental da função respiratória. Para tal, foram utilizados os seguintes indicadores: peso, altura, frequência respiratória (FR) e saturação periférica de oxigênio (SpO₂), medida através do oxímetro de pulso. Os instrumentos utilizados foram, o manovacuômetro digital para medição das pressões respiratórias máximas, espirometria para avaliação das curvas forçadas expiratórias; o ventilômetro para a avaliação de volumes e capacidades pulmonares, além da quantificação do padrão respiratório pelo sistema de aquisição eletrônico de monitorização de pressão e fluxo na via aérea "*Respiratory Diagnostic Assistant*" desenvolvido no Laboratório de Inovação Instrumental e Desempenho Físico-Funcional (LINDEF/UFPE).

7.7.1.2.1 Manovacuometria

A pressão muscular respiratória foi avaliada através do manovacuômetro digital (MVD 300, Globalmed®, Brasil) para aferição da pressão inspiratória máxima (P_Imax) e pressão expiratória máxima (P_Emax). (Figura 1). O teste foi realizado com o voluntário sentado a 90° com os membros inferiores não apoiados. Utilizou-se um clipe nasal com o objetivo de minimizar possíveis escapes aéreos, dessa forma, foram realizadas no mínimo três manobras para aferição da pressão muscular e quando

necessário realizou-se um máximo de cinco manobras (quando o valor aferido não houve variação > 10% entre as medidas) com o intervalo de 1 minuto de repouso entre elas (ATS/ERS, 2002). Foram utilizados os valores previstos e os limites inferiores de normalidade propostos por Pessoa et al, 2014.

As aferições seguiram comandos dos examinadores devidamente treinados, de forma que a P_{Imax} foi obtida a partir do volume residual (VR), sendo o participante induzido a expelir todo o ar e em seguida inspirar profundamente enquanto o examinador vedava o orifício presente na boquilha do equipamento. Já para mensurar a P_{Emax} o participante foi induzido a partir da capacidade pulmonar total (CPT), no qual o mesmo insuflou os pulmões ao máximo e em seguida expirou o máximo no aparelho, enquanto o examinador vedava o orifício. Ambos os testes necessitam de comandos verbais impostos pelo examinador, estimulando o participante a realizar um teste mais eficaz, levando cerca de 10 minutos para a execução do mesmo.



Figura 1. Manovacuômetro digital para medição da pressão muscular respiratória.

Fonte: LINDEF (UFPE).

Figura B. Momento da coleta da pressão muscular respiratória.

Fonte: Acervo pessoal.

7.7.1.2.2 Espirometria

Para medida dos volumes e capacidades pulmonares foi utilizado o espirômetro KOKO, modelo 313105, nSpire. Health Inc. A avaliação foi de acordo com os critérios de reprodutibilidade e aceitabilidade da American Thoracic Society-ATS (2003) e diretrizes para teste da função pulmonar. Os sujeitos ficaram na posição sentada, com apoios para os membros superiores, coluna ereta, usando boquilha, clipe nasal e com os pés apoiados no chão para a mensuração da: capacidade vital lenta (CVL), capacidade vital forçada (CVF), capacidade inspiratória (CI), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), índice de Tiffeneau (VEF1/CVF) e pico de fluxo expiratório (PFE). Foram realizadas pelo menos três manobras de capacidade vital forçada (CVF) e de capacidade vital lenta (CVL), com intervalo de dois minutos entre as manobras, considerando a maior média das três medidas reprodutíveis, sendo realizadas até oito medidas, dependendo do grau de dispneia do participante, com um tempo médio de execução de 15 minutos (PEREIRA, 2007).

7.7.1.2.3 Ventilometria

Para mensuração do volume minuto (VM), capacidade vital lenta (CVL), capacidade inspiratória (CI), volume total (Vt) e a frequência respiratória (FR) foi utilizado o Ventilômetro de Wright (Ohmeda, Japan) (figura 2) sendo algumas medidas (VM, Vt, FR) mensurada durante um minuto, onde, o participante foi instruído a respirar normalmente, enquanto a CVL e CI foram realizadas em no mínimo três medidas, na CVL o participante foi orientado a partir de uma capacidade pulmonar total (CPT) para uma expiração completa até atingir o volume residual, enquanto na CI o indivíduo estava em respiração basal, sendo orientado que o mesmo realizasse uma inspiração máxima. Em todas as medidas os participantes foram avaliados na posição sentada a 90° em relação ao tronco, com os membros inferiores sem apoio. O tempo do exame total, pode ter duração média de 5 a 8 minutos, a depender do resultado obtido. Ainda foi imposto o clipe nasal, a fim de minimizar perdas de volumes pulmonares pelas narinas (PAISANI; CHIAVEGATO; FARESIN, 2005).



Figura 2. Ventilômetro de Wright para mensuração de volumes e capacidades pulmonares.

Fonte: LINDEF (UFPE)

7.7.1.2.4 *Respiratory Diagnostic Assistant*

Trata-se da invenção de um instrumento destinado para a avaliação, monitorização, diagnóstico e tratamento diante de alterações de padrões da respiração humana. O instrumento visou fornecer informações qualitativas e quantitativas sobre variáveis do padrão de respiração de forma não invasiva, sem radiação, com portabilidade, de modo a suportar a avaliação e o tratamento de disfunções respiratórias a partir do treinamento de padrões ventilatórios terapêuticos (CAMPOS et al, 2020).

Para tal, o instrumento possui hardware e software específicos, com uso de diversas tecnologias, entre as quais, aplicação de algoritmos matemáticos, inteligência artificial e redes neurais, entre outras, sendo as informações integradas em rede e armazenadas num servidor central (figura 3). Tal Instrumento é capaz de avaliar de forma qualitativa e quantitativa diversas variáveis do padrão respiratório relacionadas a volume, fluxo e pressão durante um ou mais ciclos respiratórios, compreendidos por fases inspiratória e expiratória, apresentando-os em termos qualitativos de normalidade e alteração, quantitativos, em termos de valores mínimos,

máximos, média, variação e frações em uma escala de tempo e graficamente, em termos de curvas simples no tempo e loops entre as variáveis, com emissão de relatório para auxiliar no raciocínio do usuário e diagnóstico do terapeuta (CAMPOS et al, 2020).

O instrumento é composto por sensor de fluxo, sensor de pressão, unidade de processamento interno e comunicação, com acoplamento via interface ao indivíduo, permitindo análise on e off line por meio de uma unidade de processamento externo utilizando de hardware e software especificamente desenvolvido para tal fim. O sistema necessita de uso de filtro de modo a proteger o instrumento de umidade, gotículas e com fins bacteriológicos (CAMPOS et al, 2020).

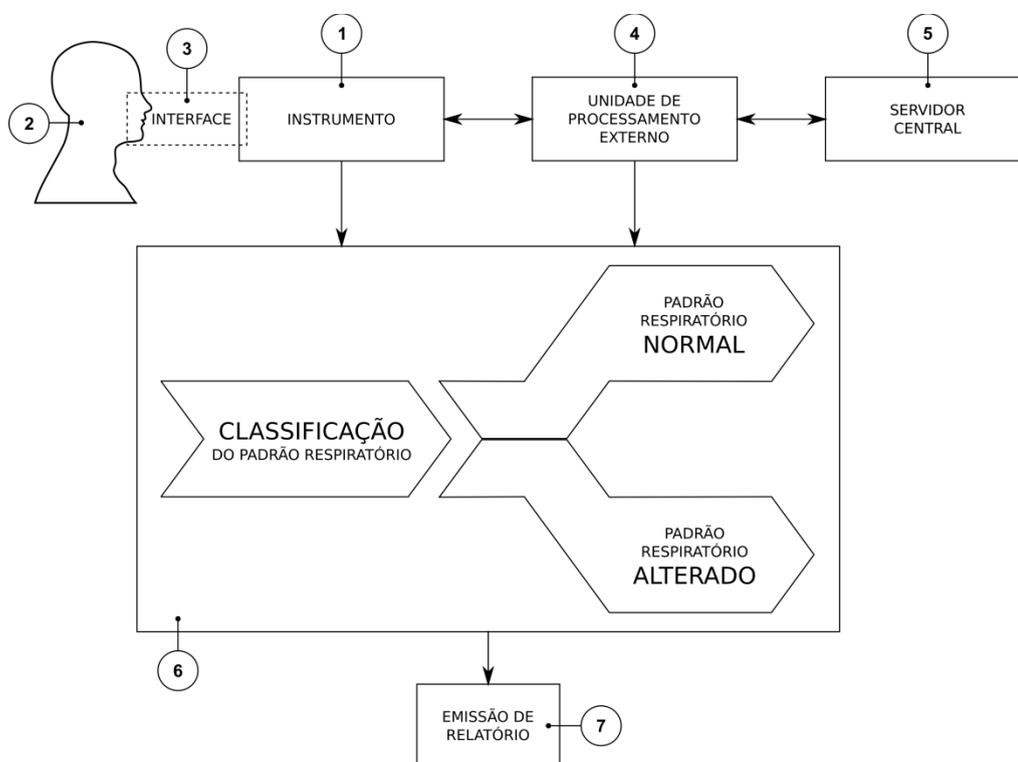


Figura 3. Modalidade de funcionamento para avaliação do padrão respiratório, no qual o instrumento é acoplado ao indivíduo por meio de uma interface.

Fonte: CAMPOS, Shirley et a. Sistema e instrumento de medição, monitorização e análise da respiração a partir de variáveis respiratórias de repouso. Depositante: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Procurador: UFPE. BR nº 102020005895-9 A2. Depósito: 24/03/2020. Concessão: 05/10/2021

O *Respiratory Diagnostic Assistant (RDA)* é um instrumento de auxílio no diagnóstico e no tratamento de alterações do padrão respiratório humano, de forma

não invasiva, sem radiação e com portabilidade, de modo a suportar a avaliação e o tratamento de disfunções respiratórias a partir do treinamento de padrões ventilatórios terapêuticos. Por sua vez, para o treinamento desses padrões terapêuticos utilizam-se técnicas de *gamificação* para incorporar uma maior interatividade e motivação no tratamento das anormalidades respiratórias. Outra característica é que o instrumento possui conexão WiFi, permitindo uso com os *smartphones*, *tablets* e computadores pessoais através de aplicativos específicos ou de aplicação *web*. Para a parte do *software*, estuda-se fazer uso de algoritmos de inteligência artificial e redes neurais, e como o volume de dados é relativamente grande, essas informações são armazenadas num servidor remoto.

A invenção foi registrada em nome de Shirley Lima Campos; João Lucas Oliveira Canhoto; Geraldo Leite Maia Junior; Herbert Albérico De Sá Leitão; Marcio Evaristo Da Cruz Brito; Armèle de Fátima Dornelas de Andrade. DISPOSITIVO PARA DIAGNÓSTICO E TREINAMENTO DO PADRÃO DA RESPIRAÇÃO HUMANA. 2016, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10201602031, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Depositante(s): Shirley Lima Campos; Universidade Federal de Pernambuco, Depósito: 02/09/2016. (Figura 4).

O equipamento registra os dados do padrão respiratório em respiração basal com uso de uma máscara conectada à face na posição sentada em adultos. O instrumento funciona com uma frequência de registro de 120 Hz, e para este estudo foram realizadas gravações com intervalo de duração de 1 minuto. O participante foi instruído a respirar normalmente, enquanto a CVL e CI foram realizadas em no mínimo três medidas, na CVL o participante foi orientado a partir de uma CPT para uma expiração completa até atingir o volume residual, enquanto na CI o indivíduo estava em respiração basal e foi orientado que o mesmo realizasse uma inspiração máxima, já para mensuração da FR, VM e Vt o mesmo foi orientado a realizar uma respiração tranquila por 1 (um) minuto. Com tempo total de 5 a 8 minutos para concluir de forma eficiente o teste.

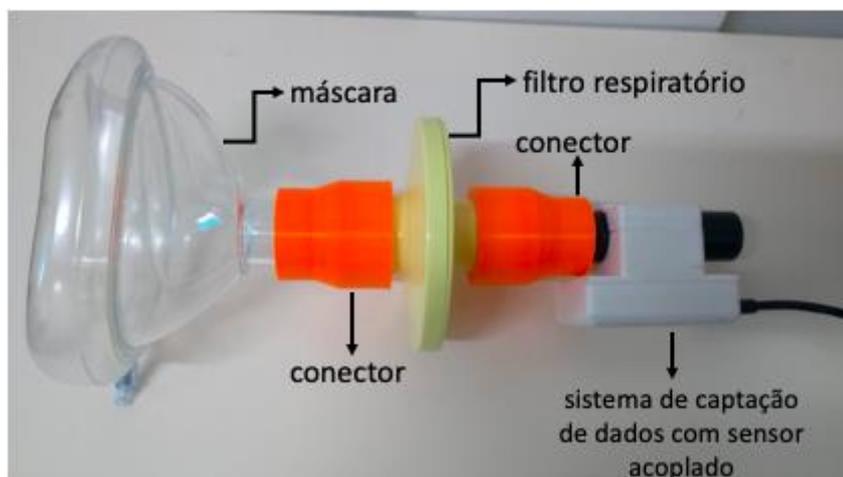


Figura 4. Versão atual do protótipo do dispositivo RDA com máscara, conectores, filtro respiratório e sistema de captura de dados. Fonte: LINDEF (UFPE).

7.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e percentuais, enquanto as variáveis quantitativas foram apresentadas em média e desvio padrão (média \pm DP).

A verificação da normalidade foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson, ou o teste Exato de Fisher, para as variáveis com distribuição normal, ou não, respectivamente. Já para comparar as variáveis quantitativas, com distribuição normal, foi utilizado o teste t-Student para amostras independentes.

Para classificação da disfunção respiratória normal ou alterada a partir das variáveis analisadas (V_t , CVL) foram ajustadas para o peso predito dos sujeitos. As variáveis analisadas e ajustadas para o peso predito, foram recalculadas utilizando-se as equações preditivas para o sexo masculino [peso predito = $50 + 0,91 \times (\text{altura} - 152,4)$] e para o sexo feminino [peso predito = $45,5 + 0,91 \times (\text{altura} - 152,4)$] propostas por Fett et al, 2006.

Aplicou-se o teste Binomial de Pearson para comparar as proporções de funções preservadas ou alteradas obtidas na espirometria, manovacometria, ventilometria e RDA. O software empregado para a tabulação e construção do banco de dados foi o Microsoft Excel 2010 (Microsoft®, EUA) e para análise estatística o Software SPSS *Statistics* versão 22.0.

Variáveis analisadas com valores de referência para os marcadores da função respiratória

| Variável | Tipo de avaliação | Equações de predição ou marcador referencial de normalidade para adultos em respiração espontânea |
|-------------------------------|-------------------|---|
| Vt (Alcântara; Silva, 2012) | Ventilometria RDA | Valores de normalidade 5 a 8 mL/Kg |
| VM (Alcântara; Silva, 2012) | | Valores de normalidade: 5 a 6 L/min) |
| FR (Alcântara; Silva, 2012) | | Valores de normalidade: 12 a 20 incursões por minuto |
| CI (Lessa et al, 2019) | | <p>P50°: Mulheres $-0,8509 - 0,0001 \times \text{Idade}^2 + 0,0151 \text{ Estatura} + 0,0162 \times \text{Peso}$</p> <p>P50°: Homens $2,0383 - 0,0124 \times \text{Idade} + 0,0239 \text{ Peso}$</p> <p>P95° Mulheres: $-41,8650 + 0,0320 \times \text{Idade} - 0,0004 \times \text{Idade}^2 + 0,5434 \times \text{Estatura} - 0,0017 \times \text{Estatura}^2$</p> <p>P95° Homens: $-3,7778 + 0,0287 \times \text{Estatura} + 0,0361 \times \text{Peso}$</p> |
| CVL (Alcântara; Silva, 2012) | | <p>Valores de normalidade: 65 a 75 (mL/Kg)</p> <p>Valores: 50 a 45 ml/kg indicam diminuição da ventilação profunda</p> <p>Valores: 45 a 30ml/kg indicam diminuição na tosse reflexa e voluntária.</p> <p>Valores: 30 a 25 ml/kg favorecem a diminuição eficiência muscular</p> |

| | | |
|--|------------------------------|--|
| | | Valores: <20ml/kg está relacionado com o desenvolvimento de falência ventilatória |
| Fluxo Expiratório (Smyth et al, 2007) | Padrão Respiratório (RDA) | Faixa de normalidade IC95%: 9,93 a 12,46 (L/min) |
| Tins (Smyth et al, 2022) | | Faixa de normalidade IC95%: 1,75 a 1,99 (s) |
| Texp (Smyth et al, 2022) | | Faixa de normalidade IC95%: 2,18 a 2,52 (s) |
| Ti/Tot (Smyth et al, 2022) | | Faixa de normalidade IC95%: 3,92 a 4,54 (s) |
| VEF1; CVF; VEF1/CVF (Pereira et al, 2015) | Espirometria | Normal: VEF1: ≥ 80% do predito; CVF: ≥ 80% do predito; VEF1/CVF: ≥ 80%. Alterado: Distúrbio pulmonar leve: VEF1; CVF; VEF1/CVF |

| | | |
|----------------------------|-----------------|--|
| | | <p>>60% do predito</p> <p>Distúrbio pulmonar moderado: VEF1: 41-50% predito;</p> <p>CVF: 51 a 59% do predito; VEF1/CVF: 41 a 59%</p> <p>Distúrbio pulmonar grave: VEF1: <40%; CVF: <50%; VEF1/CVF <40%</p> |
| Plmax (Pessoa et al, 2014) | Manovacuometria | <p>Plmax: (cmH2O)= $63,27 - 0,55 (\text{idade}) + 17,96 (\text{sexo}) + 0,58 (\text{peso})$</p> <p>Sexo Masculino = 1</p> <p>Sexo Feminino = 2</p> <p>Valores normais: $\geq 70\%$ do previsto</p> |
| PEmax (Pessoa et al, 2014) | | <p>PEmax: (cmH2O)= $-61,41 + 2,29 (\text{idade}) - 0,03 (\text{idade}) + 33,72 (\text{sexo}) + 1,40 (\text{cintura})$</p> <p>Sexo Masculino = 1</p> <p>Sexo Feminino = 2</p> <p>Valores normais: $\geq 70\%$ do previsto</p> |

8. ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa obedeceu aos preceitos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE (número 4.666.483). Todos os seus participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), seguindo a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e Declaração de Helsinque. Os pesquisadores concordaram em assumir a responsabilidade de cumprirem as diretrizes regulamentadoras do Ministério da Saúde, visando assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. O estudo foi iniciado somente após aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da UFPE. A participação dos sujeitos na pesquisa aconteceu apenas após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo próprio participante.

8.1 RISCOS

Quanto aos riscos e desconfortos, havia possibilidade de o participante apresentar fenômenos adversos como náusea, tontura, palidez, suor intenso, aumento ou diminuição da pressão arterial pós-exercício, aumento ou diminuição da frequência cardíaca pós-exercício, falta de ar leve ou moderada e fadiga ou dor durante a execução dos movimentos. A fim de minimizar tais efeitos, os indivíduos só executaram as atividades de avaliação quando se encontram estáveis clinicamente e os pesquisadores deram intervalos para repouso entre as avaliações. Ademais, todos os profissionais envolvidos nas avaliações encontravam-se aptos para o atendimento emergencial em possíveis intercorrências, com formação em primeiros socorros e suporte básico de vida.

8.2 BENEFÍCIOS

O principal benefício deste estudo é informar aos participantes em tempo real o diagnóstico da funcionalidade respiratória adquirida através de equipamentos modernos. Além de elucidar algumas questões sobre as repercussões do COVID-19 na fase pós infecção e, assim, quando necessário, tratar alguma possível sequela

deixada pela doença. Ao encontrar alguma alteração nos testes realizados, o participante foi encaminhado a um médico especialista, além disso foi oferecido tratamento através de um projeto de Telerreabilitação ou Reabilitação no Ambulatório pós COVID-19 do Hospital das Clínicas de Pernambuco.

A presente pesquisa também promoveu melhor compreensão por parte da comunidade científica de como o sistema respiratório e a capacidade funcional do indivíduo se comportam após o acometimento pela doença em questão.

8.3 ARMAZENAMENTO DE DADOS

Os dados coletados nesta pesquisa (gravações, entrevistas, fotos, filmagens e/ou questionários etc.), permaneceram armazenados em pastas de arquivo e/ou computador pessoal, sob a responsabilidade dos pesquisadores Jakson Henrique Silva e Shirley Lima Campos, no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), no Departamento de Fisioterapia, localizado na Av. Jorn. Aníbal Fernandes, 173 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50740-560, pelo período mínimo de 5 anos.

8.4 CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses com o presente estudo.

9. RESULTADOS

Como produto desta dissertação foi desenvolvido um artigo original intitulado "Disfunções respiratórias na condição pós-COVID-19: Análise exploratória da convalescença até 12 meses" (APÊNDICE A) *Revista American College of Chest Physicians (CHEST)*, *Qualis A*.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para execução de avaliação dos domínios respiratório, motor, psicológico, qualidade de vida. O extrato dessa dissertação é uma análise exploratória voltada no tempo de convalescença de 51 indivíduos. Os nossos resultados mostram que a presença de disfunções respiratórias, principalmente relacionadas aos volumes pulmonares mensurados pela espirometria e a pressão muscular expiratória, apresentam são sugestão de diagnósticos funcional de obstrução e de alteração da força muscular expiratória.

De forma inovadora um dispositivo que foi patenteado durante o próprio da pandemia foi utilizado para quantificar as variáveis da função respiratória, houveram dificuldades nesse processo em função de valores de referência para avaliar a normalidade ou alteração da função respiratória Onde, para as variáveis de ritmo do padrão respiratório (T_{insp} e T_{exp}) foram utilizados como referência dados de pletismografia optoeletrônica, que apesar de serem coletados por instrumentos diferentes ambos foram validados com o uso do pneumotacógrafo, e seringas de calibração, logo, haveria uma relação direta entre esses instrumentos.

Como forma de aprendizado geral deste estudo, fica o alerta de uma avaliação completa da função respiratória de modo que o profissional consiga identificar quais os problemas individualizados para fazer o planejamento de tratamento adequado.

Esse estudo gerou produtos adicionais ainda em desenvolvimento com o apoio da FACEPE com aplicabilidade clínica do RDA e a colaboração em vários serviços de saúde. Além de gerar cooperação para execução deste na cidade de Caruaru com o centro universitário Maurício de Nassau, proporcionando impacto positivo na formação acadêmica multiprofissional

REFERÊNCIAS

ADAMOSKI, D. et al. SARS-CoV-2 Delta and Omicron Variants Surge in Curitiba, Southern Brazil, and Its Impact on Overall COVID-19 Lethality. **Viruses**, v. 14, n. 4, p. 809, 2022.

ALCÂNTARA, E.C., SILVA, J. D.O. Adaptador bucal: um velho conhecido e tão pouco explorado nas medidas de função pulmonar. **Assobrafir Ciência**, v. 3, n. 3, p. 43-53, 2012.

ALHUTHAIL, E. et al. Measurement of breathing in patients with post-COVID-19 using structured light plethysmography (SLP). **BMJ Open Respiratory Research**, v. 8, n. 1, 2021.

AMERICAN THORACIC SOCIETY/AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 167, n. 2, p. 211–277, 2003.

AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 4, p. 518–624, 2002.

ANVISA. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA No 04/2020 - Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, p. 118, 2021.

BIASE, S. et al. The COVID-19 rehabilitation pandemic. **Age and Ageing**, v. 49, n. 5, p. 696–700, 2020.

BLOMBERG, B. et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. **Nat Med**, v. 27, n. 9, p. 1607-1613, 2021.

CAMPOS, S. L. et al. DISPOSITIVO PARA DIAGNÓSTICO E TREINAMENTO DO PADRÃO DA RESPIRAÇÃO HUMANA. 2016, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10201602031, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Depositante (s): Shirley Lima Campos; Universidade Federal de Pernambuco, Depósito: 02/09/2016.

CARDA, S. et al. COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 56, n. 4, p. 515-524, 2020.

CARVALHO, C. R. R. et al. III Consenso Brasileiro de ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 2, p. 54-70, 2007.

CLERKIN, K. J. et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. **American Heart Association**, v. 141, n. 20, p. 1648-1655, 2020.

FAN, Y. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. **Nature**, v. 7, n. 141, 2022.

FARIA, N.R. et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. **medRxiv**, [Preprint]. 2021.

FERREIRA, M. S. et al. Spirometry and volumetric capnography in lung function assessment of obese and normal-weight individuals without asthma. **J Pediatr (Rio J)**, v. 93, n. 4, p. 398-405, 2017.

FORMIGA, M. F. et al. Post-COVID-19 optoelectronic plethysmography findings: Inspiratory muscle weakness linked to impaired breathing pattern. **Cardiopulmonary Physical Therapy Journal**, v. 33, n. 1, p. e9, 2022.

FRASER, C. et al. Virulence and pathogenesis of HIV-1 infection: an evolutionary perspective. **Science**, v. 343, n. 6177, p. 1243727, 2014.

GIBSON, G. J. et al. Tests of overall respiratory function. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 4, p. 521–527, 2002.

GINA COMMITTEE. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 Update. Global Initiative for Asthma**, 2022. Disponível em: <<http://www.ginasthma.org>>

GRASSELLI, G. et al. Covid-19 lombardy icu Network. características basais e desfechos de 1.591 pacientes infectados com sars-coV-2 internados em icus da região de lombardia, itália. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 16, p. 1574–1581, 2020.

GUPTA, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nat Med**, v. 26, p. 1017–1032, 2020.

HSIEH, M. J. et al. Recuperação das funções pulmonares, capacidade de exercício e qualidade de vida após reabilitação pulmonar em sobreviventes de SDRA devido a pneumonite grave por influenza A (H1N1). **Influenza Outros vírus respiratórios**, v. 12, n. 5, p. 643–648, 2018.

HUANG, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **The Lancet**, v. 397, n. 10270, p. 220–232, 2021.

HUANG, Y. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. **Respiratory Research**, v. 21, n. 1, p. 1–10, 2020a.

HUANG, Y. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. **Respiratory Research**, v. 21, p. 163, 2020b.

HUANG, Y. et al. Impacto da doença de coronavírus 2019 na função pulmonar na fase inicial de convalescença. **Respir Res**, v. 21, n. 163, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>.

KOYAMA, T.; PLATT, D.; PARIDA, L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. **Bull World Health Organ**, v. 98, n. 7, p. 495-504, 2020.

LEÓN, M. L. G. et al. Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2. **Acta Med Grupo Angeles**, v. 19, n. 3, p. 445-456, 2021.

LESSA, T. et al. Valores de referência para volumes pulmonares por pletismografia em uma amostra brasileira de adultos da raça branca. **J Bras Pneumol**, v. 45, n. 3, p. e20180065, 2019.

LI, Q. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. **N Engl J Med**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020.

LIU, K. et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. **Complement Ther Clin Pract**, v. 39, 2020.

MALTA, M. et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 559–565, 2010.

MARINI, J. J.; GATTINONI, L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 22, p. 2329–2330, 2020.

MARTINEZ, B. P. et al. Viabilidade e confiabilidade entre avaliadores para capacidade vital medida por ventilômetro em indivíduos saudáveis. **Rev. Pesqui. Fisioter**, v. 9, n. 1, p. 10-17, 2019.

MEHANDRU S.; MERAD M. Pathological sequelae of long-haul COVID. **Nat Immunol**, v. 23, n. 2, p. 194-202, 2022.

MONTEMEZZO, D. et al. Pressões respiratórias máximas: equipamentos e procedimentos usados por fisioterapeutas brasileiros. **Fisioter Pesqui**, v. 17, n. 2, p. 147–152, 2010.

ONG, K. C. et al. Função pulmonar e estado de saúde de 1 ano em sobreviventes de síndrome respiratória aguda grave. **Peito**, v. 128, p. 1393–1400, 2005.

PAISANI, D. M. et al. Volumes, capacidades pulmonares e força muscular respiratória no pós-operatório de gastroplastia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 2, p. 125-132, 2005.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Rehabilitation considerations during the COVID-19 outbreak**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/rehabilitation-considerations-during-covid-19-outbreak>

PARREIRA, V. F. et al. Breathing pattern and thoracoabdominal motion in healthy individuals: influence of age and sex. **Rev Bras Fisioter**, v. 14, n. 5, p. 411–416, 2010.

PEREIRA, C. A. C. et al. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 4, p. 397–406, 2007.

PESSOA, I. M. B. S. et al. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. **Braz J Phys Ther**, v. 18, n. 5, p. 410–418, 2014.

RICOTTA, A. C. G. et al. Post-Covid effects on respiratory mechanics, pulmonary function, response to physical exercise and quality of life. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, e324111537053, 2022.

RUSHFORTH, A. et al. Long Covid – The illness narratives. **Social Science and Medicine**, v. 286, n. February, p. 114326, 2021.

SANTOS, R. M. G. S. et al. Manovacuometria realizada por meio de traqueias de diferentes comprimentos. **Fisioter Pesqui**, v. 24, n. 1, p. 9–14, 2017.

SHEEHY, L. M. Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of COVID-19. **JMIR Public Health Surveill**, v. 6, n. 2, p. e19462, 2020.

SIBILA, O. et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el seguimiento clínico post-COVID-19. **Open Respiratory Archives**, v. 2, n. 4, p. 278-283, 2020.

SIVAN, M.; TAYLOR, S. NICE guideline on long covid: Research must be done urgently to fill the many gaps in this new “living guideline”. **The BMJ**, v. 371, p. 10–11, 2020.

SMYTH, C. M. E. et al. Breathing Pattern Disorders Distinguished from Healthy Breathing Patterns Using Oxptoelectronic Plethysmography. **Translational Sports Medicine**, v, 22, Artígo ID 2816781, p. 1-11, 2022.

SORIANO, J. B. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. e102–e107, 2022.

TEGALLI, H. et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. **Nature**, v. 592, p. 438-443, 2021.

TOBIN, M. J. et al. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. **Intensive Care**, v. 10, n. 1, 2020.

VOLZ, E. et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. **Nature**, v. 593, p. 266-269, 2021.

WILLIAMSON, L. et al. Does virtual breathing pattern retraining improve breathlessness in patients with post COVID syndrome?. **European Respiratory Journal**, v. 58 , n. 65, p. 2265, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. **World Health Organization**, n. January, p. 1–15, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**, 2022. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 2020.

XU Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respir Med**, v. 8, n. 4, p. 420–2, 2020.

ZHU, J. et al. Características clínicas de 3062 pacientes com COVID-19: uma meta-análise. **J Med Virol**, v. 92, n. 10, p. 1902–1914, 2020.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.

APÊNDICE A – ARTIGO Avaliação multidimensional da função respiratória e sua concordância com um dispositivo de avaliação do padrão respiratório no rastreamento da condição pós-covid-19

DISFUNÇÕES RESPIRATÓRIAS NA CONDIÇÃO PÓS-COVID-19: ANÁLISE EXPLORATÓRIA DA CONVALESCENÇA ATÉ 12 MESES

Jakson Henrique Silva, Anna Luísa Araújo Brito, Iris Fernanda Amorim, Viviane Wanderley Mastroianni, Anderson Brasil Xavier, Samara Talita da Silva Costa, , Taiwan Roberto Barbosa, Monaline Maria da Silva, Maria das Graças Rodrigues de Araújo, Igor Maurício de Campos, Geraldo Leite Maia Júnior, Márcio Evaristo da Cruz Brito, Herbert de Sá Leitão, Daniella Cunha Brandão, Armele Dornelas de Andrade, Shirley Lima Campos.

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife, Pernambuco.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os indivíduos sobreviventes da fase aguda da COVID-19 podem apresentar condições respiratórias prejudicadas e persistentes, as quais devem ser rastreadas diante de suas implicações na saúde, sociais e econômicas.. **OBJETIVO:** Avaliar de forma multidimensional a função respiratória e variáveis de padrão respiratório mensuradas pelo Respiratory Diagnostic Assistant (RDA) e assim rastrear a presença de disfunções respiratórias na condição pós-COVID-19. **MÉTODOS:** Análise exploratória de um estudo observacional, de corte transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE (número 4.666.483) e registrado no ClinicalTrials (NCT05659615). A coleta de dados sociodemográficos, antropométricos e clínicos e as avaliações inicial e do rastreamento da função respiratória ocorreram no Departamento de Fisioterapia da UFPE, entre agosto e novembro de 2021. **RESULTADOS:** Foram analisados 51 indivíduos (31 (60%) com tempo de convalescença de 4 a 24 semanas e 20 (40%) com 25 a 45 semanas. As alterações da condição respiratória avaliadas pela espirometria o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) apontando padrão obstrutivo e na manovacuometria a pressão expiratória máxima (PEmax) foi evidenciado independente do tempo de convalescença, com diferença significativa entre os grupos (<0,005). **CONCLUSÃO:**

O rastreio da função respiratória, foi capaz de detectar através da alteração na função respiratória independente do tempo de convalescença em indivíduos na condição PÓS-COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Fisioterapia; Função respiratória; Rastreamento

RESPIRATORY DYSFUNCTIONS IN THE POST-COVID-19 CONDITION: EXPLORATORY ANALYSIS OF CONVALESCENCE UP TO 12 MONTHS

ABSTRACT

INTRODUCTION: Individuals who survived the acute phase of COVID-19 may have impaired and persistent respiratory conditions, which should be screened for their health, social and economic implications. **OBJECTIVE:** To assess respiratory function and pattern variables in a multidimensional way measured by the Respiratory Diagnostic Assistant (RDA) and thus track the presence of respiratory dysfunctions in the post-COVID-19 condition. **METHODS:** Exploratory analysis of an observational, cross-sectional study, approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Pernambuco - UFPE (number 4666483) and registered at ClinicalTrials (NCT05659615). The collection of sociodemographic, anthropometric and clinical data and the initial assessments and the tracking of respiratory function took place at the Physiotherapy Department of UFPE, between August and November 2021. **RESULTS:** 51 individuals were analyzed (31 (60%) with convalescence time from 4 to 24 weeks and 20 (40%) from 25 to 45 weeks. Changes in respiratory condition assessed by spirometry, forced expiratory volume in one second (FEV1) indicating an obstructive pattern and in manovacuometry, maximum expiratory pressure (PE_{max}) was evidenced independent of the time of convalescence, with a significant difference between the groups (<0.005) **CONCLUSION:** The screening of respiratory function was able to detect changes in respiratory function regardless of the time of convalescence in individuals in the POST-COVID-19 condition.

KEYWORDS: COVID-19; Physiotherapy; Respiratory function; Tracking

INTRODUÇÃO

A *World Health Organization (WHO)* em 2022 por meio do consenso Delphi^{1,2} e o *Center for Disease Control and Prevention*³ definem os quadros sintomáticos em relação à temporalidade dos sintomas, no entanto há variabilidade quanto às principais sequelas decorrentes da COVID-19, podendo haver uma descontinuidade de terminologias que abranja esta condição.⁴⁻⁶

Dentre os efeitos residuais no sistema respiratório frequentemente relatados estão a fadiga, dispneia, dor torácica, distúrbios ventilatórios anormais (restritivo e/ou obstrutivo) e a baixa tolerância ao exercício.⁷ O tratamento individualizado pode ser dificultado quando os distúrbios residuais não são bem avaliados.⁷

Para detectar a disfunção respiratória, alguns testes de avaliação consolidados na literatura científica e disponíveis comercialmente são específicos para avaliar a função pulmonar (espirometria), mensurar volumes e capacidades pulmonares em respiração tranquila (ventilometria) e quantificar a pressão muscular ins e expiratória (manovacuometria).⁸ Embora tais instrumentos possuem uma grande aplicabilidade clínica, seu uso rotineiro para fins diagnósticos em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos é limitado em função de custos.⁹

Já a avaliação do padrão respiratório dá-se comumente durante o exame físico, sem o uso de recursos instrumentais específicos, sendo dependente da avaliação subjetiva do profissional de saúde.¹⁰ Com o avançar da doença em todo mundo, e a possibilidade de novas variantes da COVID-19, as universidades buscaram novas soluções diagnósticas.¹¹ Assim, o Respiratory Diagnostic Assistant (RDA) foi proposto para fornecer dados quali e quantitativos de variáveis do padrão respiratório para essa população,¹² buscando contribuir com o rastreamento de disfunções residuais após o acometimento pela síndrome respiratória aguda grave ocasionada pelo coronavírus (SARS-COV2).

Uma revisão sistemática¹³ avaliou a persistência dos sintomas em pacientes após o acometimento da COVID-19, indicando disfunção respiratória em aproximadamente 55% dos indivíduos independente do tempo de convalescença.

Nesse cenário, o objetivo deste estudo foi rastrear a presença de disfunções respiratórias, detectadas a partir de uma avaliação multidimensional composta por espirometria, ventilometria, análise do padrão respiratório e manovacuometria, além

de comparar a presença destas disfunções nos tempo de convalescença entre 4-24 semanas e 25-52 semanas.

MÉTODOS

População do estudo

Análise exploratória de um estudo observacional, de corte transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE (número 4.666.483) e registrado no ClinicalTrials (NCT05659615), realizado entre agosto de 2020 e novembro de 2021 nos laboratórios de pesquisa do Departamento de Fisioterapia.

O estudo seguiu as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) ¹⁴ e todos os seus participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), seguindo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e Declaração de Helsinque. A população foi composta por indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de COVID-19 confirmado por exame RT-PCR, sem tratamento fisioterápico prévio à avaliação. Os voluntários foram convocados após ampla divulgação do estudo na cidade de Recife e região metropolitana. Desta demanda espontânea foram excluídos os indivíduos reinfectados pela COVID-19, gestantes, tabagistas, indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asmáticos não controlados de acordo com GINA COMMITTEE ¹⁵; e também aqueles que apresentarem dificuldade cognitiva, instabilidade hemodinâmica durante a realização dos testes e os que se recusaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Procedimentos

Dados sociodemográficos e características clínicas sexo, idade, história da doença, sintomas persistentes, medicamentos em uso, medidas antropométricas, exames complementares foram registrados. Medidas de pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e saturação periférica de oxigênio (SpO₂), dispneia e percepção de esforço ¹⁶ em repouso foram realizadas previamente à avaliação da função respiratória.

Sequencialmente, a avaliação da função respiratória iniciava-se pela ventilometria e pela análise do padrão respiratório (RDA), seguido pela manovacometria e a espirometria. Todos os testes foram realizados com os sujeitos na postura sentada com os membros inferiores apoiados no chão.¹⁷ Entre as avaliações, considerou-se um tempo de intervalo variável entre 10-15 minutos. Em casos de auto-relato de fadiga, os exames não realizados poderiam ser remarcados para as próximas 48 horas.

Os volumes e capacidades pulmonares foram mensurados de forma simultânea pelo Ventilômetro de Wright (Ohmeda, Japan) acoplado ao RDA (Lindef, UFPE, Brasil), sendo necessário dois pesquisadores para coleta dos dados. Um pesquisador executava a observação do VM e da FR durante uma respiração basal com duração de um minuto pelo ventilômetro e a partir deste calculava o V_t ($V_t = VM/FR$). Este pesquisador também registrava a capacidade inspiratória (CI) e a capacidade vital lenta (CVL), medidas com repetibilidade de três manobras para cada manobra.¹⁵

O segundo pesquisador era responsável pelo registro e salvamento da coleta de dados no software RDA analysis (UFPE, versão 3. Recife, Brasil, 2023)¹⁸ e conduzia a inspeção visual dos gráficos de fluxo e volume no tempo durante a execução dos testes no RDA durante a medição dos volumes e capacidades pulmonares. O RDA é um instrumento qualitativo e quantitativo destinado à avaliação, monitorização, diagnóstico de alterações de padrões da respiração humana, capaz de avaliar variáveis brutas e derivadas relacionadas a volume, fluxo e tempo durante um ou mais ciclos respiratórios (tempo inspiratório (T_{ins}), tempo expiratório (T_{exp}), volume inspiratório (V_{ti}), volume expiratório (V_{te}), fluxo inspiratório (F_{lins}), fluxo expiratório (F_{lexp}), FR e a relação entre a inspiração e a expiração (I:E), CI e CVL.¹⁹ (Figura 1). A extração dos dados quantitativos do RDA e seu processamento deu-se pelo software RDA sync, (UFPE, versão 1. Recife, Brasil, 2023)²⁰ que agrupava em uma tabela em excel os resultados seriados de todos os exames realizados.

A função pulmonar foi avaliada utilizando o espirômetro (KOKO, modelo 313105, nSpire. Health In, Reino Unido) com recomendações de aceitabilidade e reprodutividade sugeridas pela American Thoracic Society-ATS.²¹ Foram registrados o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), a capacidade vital forçada (CVF) e o índice de tiffeneau (VEF1/CVF). VEF1% e CVF% previstos

foram utilizados para classificar em função pulmonar preservada ou reduzida. A presença de componentes compatíveis a distúrbio obstrutivo, restritivo ou misto foram classificados sem o uso de broncodilatador.

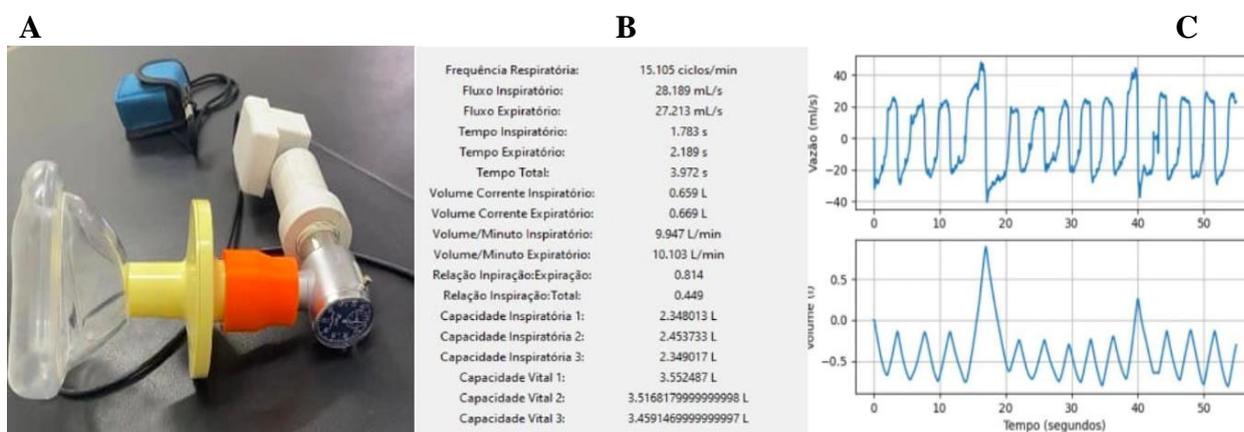


Figura 1. Sistema de captação simultânea para mensuração de volumes e capacidades pulmonares. Figura A: Instrumento para captação das variáveis de volumes e capacidades pulmonares. Figura B: Dados quantitativos fornecidos pelo software. Figura C: Análise gráfica do padrão respiratório.

A pressão muscular respiratória foi avaliada por meio do manovacuômetro digital (MVD 300, Globalmed®, Brasil) aferindo a pressão inspiratória máxima (P_Imax) e pressão expiratória máxima (P_Emax) seguindo as recomendações da ATS/ER²¹ Utilizou-se os valores previstos e os limites inferiores de normalidade propostos por Pessoa et al²² para classificar a P_Imax e P_Emax como preservadas ou reduzidas.

Análise estatística e interpretação dos dados

A análise descritiva foi apresentada em média e desvio padrão (média ± DP) ou frequências absolutas e relativas. Para todos os testes adotou-se significância estatística para um valor de $p < 0,05$. O programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) na versão 25 (New York; USA).

Foi aplicado medidas de tendência central e dispersão para variáveis quantitativas e medidas de frequência para as variáveis categóricas. Foi utilizado o teste de Mann-Whitney na análise comparativa das médias dos grupos de indivíduos que tiveram o tempo de convalescência de 4 a 24 semanas e os com tempo de 25 a 52 semanas e o teste do Qui-quadrado e Exato de Fisher para variáveis categóricas.

Aplicou-se o teste Binomial de Pearson para comparar as proporções de funções preservadas ou alteradas obtidas na espirometria, ventilometria, RDA e manovacuometria. Considerou-se normal aqueles que estivessem com os valores ou percentuais iguais ou superiores aos referenciais ²³⁻²⁶ e alterados aqueles que apresentassem valores inferiores ao esperado. ²³⁻²⁶

RESULTADOS

O recrutamento resultou em 377 indivíduos, sendo 122 elegíveis, com 102 comparecimentos à avaliação, contudo o número de exames analisados variou entre os instrumentos, uma vez que houveram perdas, quando houve necessidade da avaliação ser realizada em mais de dia ou em virtude de questões técnicas. Para a análise estratificada de acordo com o tempo de convalescência foram analisados 51 indivíduos, correspondente ao tempo de convalescência entre a 4 e a 24 semana (N=31) e entre a 25 a 52 semanas (n=21) (Figura 2).

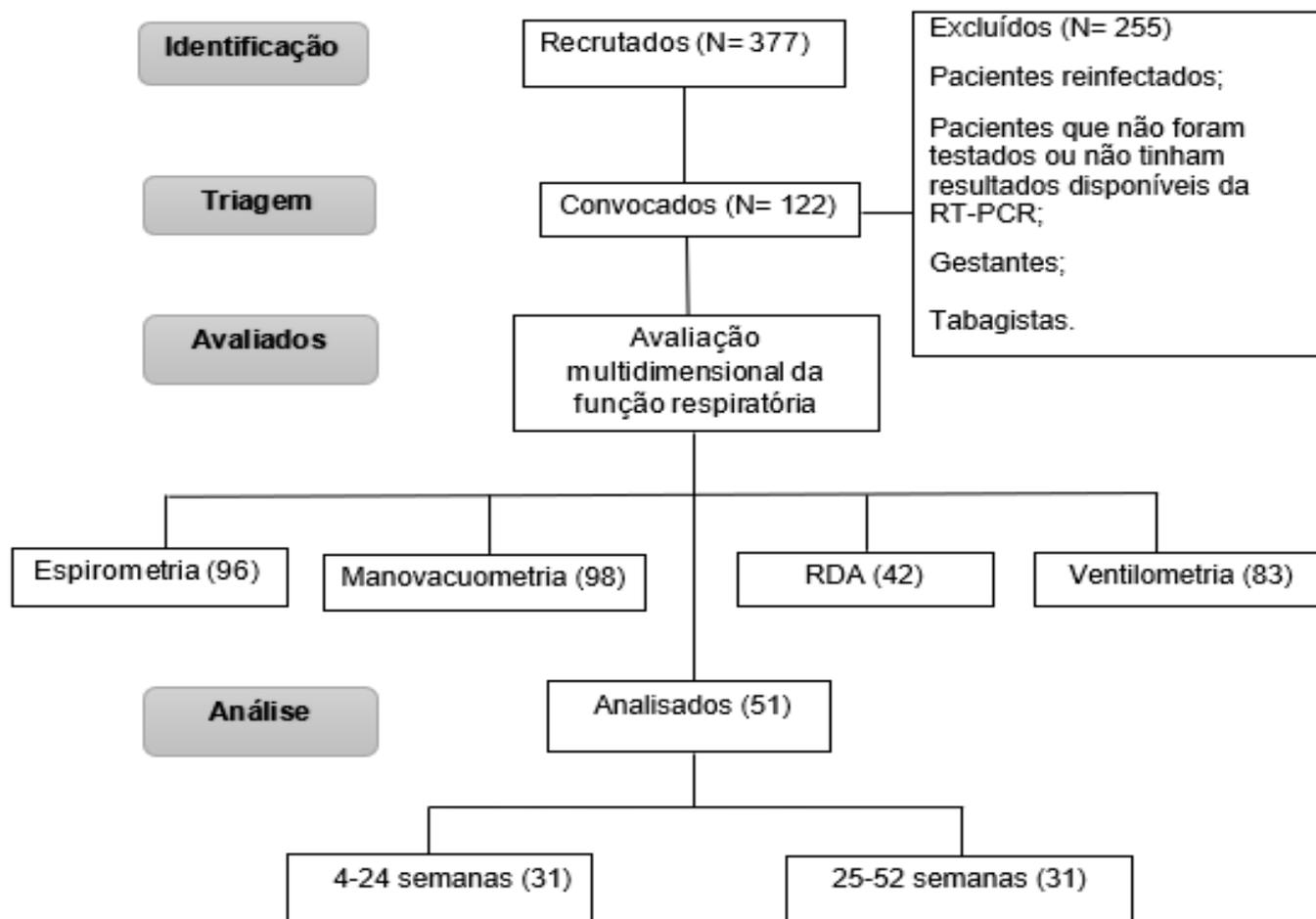


Figura 2. Fluxograma do estudo de acordo com o guideline STROBE ¹⁴

As características sociodemográficas e clínicas da amostra total e dos grupos são apresentadas na tabela 1. As características foram similares entre os grupos para a maioria das variáveis, exceto para estado civil, com maior frequência de casados ($p=0,013$). A proporção de idosos foi de 26% para o estrato de 4 e 24 semanas de convalescença e de 19% naqueles avaliados entre 25 a 42 semanas após o Covid-19. No grupo entre 25 a 52 semanas, o tempo de convalescença máximo observado foi de 44 semanas e 21 dias.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas da amostra total e estratificada de acordo com o tempo de convalescença em 4-24 semanas e 25-52 semanas.

| Variáveis | Total (n=51) | Tempo de Convalescença | | p |
|---------------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|--------|
| | | 4 a 24 sem (n=30) | 25 a 52 sem (n=21) | |
| | Média (dp) n (%) | Média (dp) n (%) | Média (dp) n (%) | |
| Idade (anos, n= 51, média, dp) | 50,3 (10,6) | 51,9 ± 11,9 | 48,1 ±13 ,8 | 0,310 |
| Sexo (n= 51) | | | | |
| Feminino (n, %) | 30 (58,8) | 19 (63,3) | 11(52,4) | 0,565 |
| Masculino (n, %) | 21 (41,6) | 11(36,7) | 10 (47,6) | |
| IMC (kg/m², n= 51) | 30,3 (4,4) | 30,2 (4,1) | 30,4 (4,8) | 0,913 |
| Normal (n, %) | 7 (13,72) | 3 (10) | 4 (19,04) | 0,824 |
| Sobrepeso (n, %) | 15 (29,41) | 10 (33,33) | 5 (23,80) | |
| Obesidade grau I (n, %) | 22 (43,13) | 13 (43,33) | 9 (42,85) | |
| Obesidade grau II (n, %) | 7 (13,72) | 4 (13,34) | 3 (14,31) | |
| Estado Civil (n= 51) | | | | |
| Solteiro (n, %) | 16 (31,37) | 13 (43,33) | 3 (14,28) | 0,013* |
| Casado (n, %) | 27 (52,94) | 15 (50) | 12 (57,14) | |
| Divorciado (n, %) | 7 (13,72) | 1 (3,33) | 6 (28,58) | |
| Viúvo (n, %) | 1 (1,97) | 1 (3,33) | 0 (0) | |
| Etnia (n= 50) | | | | |
| Branco (n, %) | 15 (30,0) | 8 (26,66) | 7 (33,33) | 0,563 |
| Pardo (n, %) | 26 (52,0) | 17 (56,66) | 9 (42,85) | |
| Negro (n, %) | 8 (16,0) | 4 (13,33) | 4 (19,04) | |
| Outros (n, %) | 1 (2,0) | 1 (3,35) | 1 (4,78) | |
| Escolaridade (n= 49) | | | | |
| Ensino Fundamental (n, %) | 8 (16,34) | 3 (10,73) | 5 (23,82) | |

| | | | | |
|---------------------------------------|---------------|---------------|--------------|-------|
| Ensino Médio (n, %) | 21 (42,85) | 13 (46,42) | 8 (38,09) | 0,485 |
| Ensino Superior (n, %) | 20 (40,81) | 12 (42,85) | 8 (38,09) | |
| Renda (n= 47) | | | | |
| Nenhuma renda (n, %) | 1 (2,14) | 1 (3,86) | 0 (0) | 0,229 |
| Até 1 salário (n, %) | 8 (17,02) | 6 (23,07) | 2 (9,54) | |
| De 1 a 3 salários (n, %) | 24 (51,06) | 14 (53,84) | 10 (47,61) | |
| De 3 a 6 salários(n, %) | 14 (29,78) | 5 (19,23) | 9 (42,85) | |
| Comorbidades (n= 51) | | | | |
| Diabetes Mellitus (n, %) | 16 (31,37) | 8 (26,66) | 8 (38,09) | 0,287 |
| Hipertensão Arterial Sistêmica (n, %) | 20 (39,21) | 12 (40) | 8 (60) | 0,563 |
| Asma (n, %) | 8 (15,68) | 3 (10) | 5 (23,80) | 0,173 |
| Doença Renal Crônica (n, %) | 2 (3,91) | 2 (6,66) | 0 (0) | 0,341 |
| Obesidade (n, %) | 29 (56,86) | 17 (56,66) | 12 (57,14) | 0,601 |
| Outros (n, %) | 10 (20) | 6 (20,68) | 4 (19,04) | 0,589 |
| Etilismo (sim n, %, n= 51) | 17 (33,33) | 7 (23,33) | 10 (47,61) | 0,070 |
| Tabagismo (sim n, %, n= 51) | 3 (5,88) | 1 (3,33) | 2 (9,52) | 0,366 |
| Manejo da doença na fase aguda | | | | |
| Hospitalização (sim n, %) | 34 (66,66) | 22 (73,33) | 12 (57,14) | 0,227 |
| Internamento em UTI (sim n, %) | 14 (41,17) | 12 (54,54) | 2 (16,66) | 0,066 |
| Tempo de UTI (dias média,dp) | 22,54 (14,20) | 23,55 (15,32) | 17,50 (3,53) | 0,286 |

N = valor absoluto; % = Frequência; dP= Desvio Padrão; IMC = Índice de massa corpórea; UTI = Unidade de Terapia Intensiva . * p < 0,05. Foram usados teste t de Student para amostras independentes para variáveis descritas em média e dp ou teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas.

Independente do tempo de convalescença, todos os indivíduos apresentaram um tipo de disfunção respiratória. A mais prevalente foi a redução do pico de fluxo expiratório em uma respiração tranquila, mostrando-se reduzido em 100% dos avaliados, seguido por alterações na CI, no qual 97% encontravam-se no percentil 50% dos valores previstos e pelas alterações nos tempos ins e expiratórios, atingindo cerca de 85% dos indivíduos. (tabela 2).

Para a análise de toda amostra, mostrou que apenas as proporções de FR, CVF predito, VEF1/CVF predito em sua maioria estavam preservadas considerando os parâmetros adotados de normalidade. Destaca-se que, dentre os 27 casos (60%) com status alterado (CVL menores que 65 a 75 ml/Kg), 21 (78%) destes tinham diminuição da ventilação profunda (CVL entre 50 a 45 ml/kg) e 6 (22%) tinham diminuição da tosse reflexa (CVL entre 45 a 30ml/kg). Nota-se também a maior frequência de comprometimento na PEmax. (tabela 2).

Tabela 2. Comparação entre status funcional preservado e alterado para a amostra total considerando parâmetros de referência de normalidade.

| Exames funcionais | Amostra total Status funcional | | p1 |
|--|-----------------------------------|-------------------|---------|
| | Preservado N (%) | Alterado N (%) | |
| Ventilometria (n= 45) | | | |
| VM (Preservado: 5 a 6L/min) | 25 (56) | 20 (44) | 0,551 |
| Vt (Preservado: 5 a 8 ml/kg) | 10 (23) | 34 (77) | <0,001* |
| FR (Preservado: 12 a 20 ipm) | 30 (67) | 15 (33) | 0,036* |
| CVL (ml/kg) (Preservado: 65 a 75 ml/Kg) | 18 (40) | 27 (60) | 0,006* |
| Espirometria (n= 96) | | | |
| VEF1 predito (Preservado 80%) | 18 (37) | 31 (63) | 0,085 |
| CVF predito (Preservado \geq 80%) | 32 (65) | 17 (35) | 0,044* |
| VEF1/CVF predito (Preservado \geq 80%) | 30 (61) | 19 (39) | 0,036* |
| RDA (n= 35) | | | |
| FR (Preservado: 12 a 20 ipm) | 26 (74) | 9 (26) | 0,006* |
| Tins (Preservado, IC95% 1,75 a 1,99s) | 7 (15) | 41 (85) | <0,001* |
| Texp (Preservado, IC95% 2,18 a 2,52s) | 2 (15) | 47 (85) | <0,001* |
| Ti/Tot (Preservado, IC95% 3,92 a 4,54s) | 13 (35) | 24 (65) | 0,099 |
| Flexp (Preservado, IC95% 9,93 a 12,46 L/min) | 0 | 36 (100) | <0,001* |
| VM exp (ml) | 28 (58) | 20 (42) | 0,312 |
| CI (L) P50% | 1 (3) | 36 (97) | <0,001* |

| | | | |
|-------------|-------|---------|---------|
| CI (L) P95% | 6 (6) | 31 (84) | <0,001* |
|-------------|-------|---------|---------|

Manovacuometria (n= 50)

| | | | |
|---|---------|---------|--------|
| PI _{max} Predito (Preservado ≥70%) | 54 (59) | 37 (41) | 0,093 |
| PE _{max} Predito (Preservado ≥70%) | 28 (36) | 49 (64) | 0,022* |

N = valor absoluto; Me = Média; DP = Desvio padrão; FR= Frequência respiratória; VM= Volume minuto; Vt= Volume total; CVL = Capacidade vital lenta; CVF = Capacidade vital forçada; VEF1 = Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF1/CVF = Razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada; Tins = Tempo inspiratório; Texp = Tempo expiratório; Vexp= Volume expiratório; CI P50%= capacidade inspiratória considerando o percentil de 50%; CI P95%= capacidade inspiratória considerando o percentil de 50% Pimáx= pressão inspiratória máxima; Pemáx= Pressão expiratória máxima. Tom de azul: Variáveis com status funcional em maior proporção preservada, entretanto com diferença significativa; Tom de vermelho: São as variáveis cujo o status funcional se apresenta em uma maior proporção alterada com diferença significativa. Sem plano de fundo nas células: Status funcional que não apresentaram diferenças significativas.

Os indivíduos com maior tempo de convalescença apresentaram diferença de média para CVF de -543 mL (variando de -58 a -1.028 mL) em relação àqueles com tempo de convalescença de até 6 meses (p= 0,029). As demais variáveis ventilométricas, espirométricas, de padrão respiratório e manovacuometria foram similares entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3. Dados da avaliação multidimensional da função respiratória estratificada de acordo com o tempo de convalescença.

| Exames funcionais | Tempo de Convalescença | | | p |
|------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| | Total (n=51) | 4 a 24 sem (n=30) | 25 a 45 sem (n=21) | |
| | Média (dp) n (%) | Média (dp) n (%) | Média (dp) n (%) | |
| Ventilometria (n= 45) | | | | |
| VM (L) | 9,44 (4,40) | 8,97 (3,97) | 9,98 (4,89) | 0,449 |
| Vt (mL) | 660,93 (350,16) | 587,25 (305,23) | 745,14 (385,52) | 0,133 |
| Vt (ml/kg) | 10,92 (5,27) | 9,94 (4,86) | 12,05 (5,61) | 0,183 |
| FR (ipm) | 15,04 (4,00) | 16,13 (4,22) | 13,81 (3,43) | 0,052 |
| CVL (mL) | 3843,88 (1079,72) | 3692,50 (963,03) | 4016,90 (1199,70) | 0,320 |
| CVL (ml/kg) | 63,73 (15,65) | 62 (14,46) | 65,71 (17,05) | 0,433 |

| | | | | |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Espirometria (n= 49) | | | | |
| VEF1 (L) | 2,02 (0,80) | 1,98 (0,92) | 2,08 (0,61) | 0,667 |
| %VEF1 pred | 67,20 (24,70) | 65,48 (24,57) | 69,70 (25,32) | 0,563 |
| CVF (L) | 3,19 (0,89) | 2,97 (0,922) | 3,52 (0,75) | 0,029 |
| %CVF pred | 86,12 (16,17) | 83,17 (18,30) | 90,40 (11,59) | 0,098 |
| VEF1/CVF | 0,63 (0,20) | 0,65 (0,20) | 0,60 (0,20) | 0,356 |
| %VEF1/CVF pred | 78,69 (25,70) | 80,86 (25,60) | 75,55 (26,18) | 0,483 |
| CVL/CVF | | | | |
| RDA (n= 35) | | | | |
| FR (ipm) | 14,89 (3,64) | 14,94 (3,78) | 14,84 (3,61) | 0,932 |
| Tins (s) | 2,01 (0,89) | 1,81 (0,86) | 2,18 (0,90) | 0,217 |
| Texp (s) | 2,53 (0,97) | 2,27 (0,95) | 2,77 (0,95) | 0,122 |
| Flexp (L/min) | 15,47 (5,51) | 15,29 (6,63) | 15,63 (5,42) | 0,858 |
| VM ins (ml) | 5,31 (2,42) | 4,55 (2,24) | 5,98 (2,43) | 0,085 |
| VM exp (ml) | 6,12 (2,67) | 5,46 (2,33) | 6,72 (2,87) | 0,159 |
| Ti/Tot | 0,461 (0,45) | 0,46 (0,44) | 0,45 (0,45) | 0,428 |
| CI (L) | 1,78 (0,655) | 1,65 (0,528) | 1,91 (0,749) | 0,230 |
| Manovacuometria (n= 50) | | | | |
| Plmax (mmHg) | 66,55 (30,34) | 66,10 (33,18) | 67,14 (26,88) | 0,905 |
| %Plmax pred | 92,54 (15,84) | 90,06 (13,73) | 95,74 (18,05) | 0,222 |
| Plmax prev | 70,91 (29,75) | 70,69 (32,20) | 71,20 (27,07) | 0,953 |
| PEmax | 74,38 (36,01) | 71,97 (38,24) | 77,71 (33,29) | 0,583 |
| PEmax pred | 134,87 (32,32) | 128,56 (27,26) | 142,08 (36,62) | 0,164 |
| PEmax prev | 56,42 (28,36) | 55,05 (29,49) | 58,03 (27,65) | 0,727 |
| | | | | |

DISCUSSÃO

Este estudo rastreou a partir de uma avaliação multidimensional a presença de disfunções respiratórias, considerando toda a amostra e comparando as alterações persistentes no intervalo de até seis meses e até quase um ano após a COVID-19. Os principais achados deste estudo foram que: i) a totalidade dos indivíduos, independente do tempo de convalescença, apresentaram um tipo de disfunção respiratória; ii) As principais disfunções observadas foram alteração do pico de fluxo expiratório máximo na respiração tranquila, seguido pelas variáveis do padrão respiratório relacionadas aos tempos do ciclo respiratório e a capacidade inspiratória,

demonstrando a aplicabilidade do RDA para essa detecção; ii) A CVF apresentou-se em média 543 mL menor nos indivíduos com até 6 meses de condição pós-Covid.

Considerando o tempo de convalescença até 6 meses e até quase 1 ano de pós-Covid, observa-se um comportamento semelhante para a maioria das variáveis ventilométricas, espirométricas, do padrão respiratória e de manovacuometria, excetuando a CVF, que gerou diferenças médias de ao analisar-se a distribuição entre 4 a 24 semanas e 25 a 52 semanas. Segundo o The clinical spectrum ²⁷ of COVID-19 os indivíduos que apresentaram podem apresentar disfunção respiratória.

Através da avaliação da espirometria encontramos uma sugestão de distúrbios respiratórios restritivos em mais de 60% dos pacientes independente do tempo de convalescença. As diretrizes atuais sugerem um padrão restritivo se a relação VEF1/CVF \geq limite inferior normal (LLN) e a CVF for LLN,²⁸ o que deve ser confirmado pela avaliação dos volumes e capacidades pulmonares. Outro fato que possa vir a justificar tal achado é que a causa mais comum desse padrão são causas extrapulmonares, podendo ser a obesidade a causa mais provável.²⁹ De todos os nossos sujeitos avaliados 56% apresentam sobrepeso/obesidade, sendo uma hipótese provável.

Na avaliação da pressão muscular respiratória através da manovacuometria 64% dos indivíduos apresentaram Pem_{ax} alterada, independente do manejo clínico na fase aguda da doença e do tempo de recuperação da doença. Na coorte realizado por Hennigs et al.³⁰ os pacientes encontram déficit da capacidade muscular respiratória em mais de 50% do avaliados, e sugerem que a capacidade muscular pode ser prejudicada em pacientes em diversos seguimento de convalescença e persistência de sintomas. Alegam ainda que a pressão muscular respiratória é mais comum em pacientes que foram hospitalizados por recentes relatos de remodelação fibrótica do diafragma em pacientes que morreram devido a SDRA relacionada à COVID-19.³¹

A avaliação do padrão respiratório pelo RDA apontou para a presença de alterações no ritmo respiratório (Tins, Texp e fluxo expiratório) em mais de 80% dos indivíduos. Os motivos para o padrão respiratório anormal em indivíduos pós COVID-19 podem ser resultantes de (1) a própria doença que leva a alteração multissistêmica (2) distúrbios metabólicos (3) efeitos de medicamentos que deprimem o centro respiratório (4) o uso de oxigenoterapia ou ventilação mecânica ³² Pode-se justificar que o trabalho respiratório é consideravelmente aumentado e a complacência

respiratória total é diminuída em pacientes obesos.³³ Isto pode indicar a causa de alterações do padrão respiratório, embora mais estudos estão sendo realizados para investigar esses padrões respiratórios com mais detalhes.

Uma das limitações deste estudo foi o número de indivíduos esperados para serem avaliados pelo RDA, porém no período na coleta de dados, o RDA por se tratar de uma tecnologia em desenvolvimento o aprimoramento dos algoritmos para resultar em medidas mais válidas estavam em constantes testes e por tal razão a coleta para com o dispositivo era interrompida.

CONCLUSÃO

De acordo com a análise evidenciamos que sujeitos em condições pós COVID-19 apresentam disfunção respiratória independente do tempo de convalescença e do manejo clínico durante a fase aguda. Nossos resultados revelaram que a avaliação multidimensional com a inserção do *Respiratory Diagnostic Assistant* possibilita uma avaliação acurada do padrão respiratório em pacientes na condição pós-COVID-19. Possibilitando que novos estudos sejam incentivados com o seu uso, a fim de contribuir de forma significativa em uma avaliação mais acurada das variáveis do padrão respiratório.

REFERÊNCIAS

- 1- Munblit D, O'Hara ME, Akrami A, et al. Long COVID: aiming for a consensus. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):632-634.
- 2- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr;22(4):e102-e107.
- 3- U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID or Post-COVID Conditions. Centers for Disease Control and Prevention. 2022:1–5.
- 4- Filho AS, Lima A. COVID Longa e Pós-COVID. Subsecretaria de saúde, Gerência de Informações Estratégicas em Saúde CONECTA-SUS. Brasil: Governo do estado de Goiás, 2021;1-7.
- 5- Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869-875.
- 6- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615.
- 7- Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568.
- 8- Forgiarini LA, Rubleski A, Douglas G, et al. Avaliação da Força Muscular Respiratória e da Função Pulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol*. 2007;89(1):36-41.
- 9- Jatobá JPC, Amaro WF, Andrade APA, et al. Avaliação da Função Pulmonar, Força Muscular Respiratória e Teste de Caminhada de Seis Minutos em Pacientes Portadores de Doença Renal Crônica em Hemodiálise. *J Bras Nefrol*. 2008;30(4):280-287.
- 10- Sibila O, Molina-Molina M, Valenzuela C, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el seguimiento clínico post-COVID-19. *Open Respiratory Archives*. 2020;2(4):278-283.
- 11- Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1801214.
- 12- Campos SL, et al. Dispositivo para Diagnóstico e Treinamento do Padrão da Respiração Humana. 2016, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10201602031, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Depositante (s): Shirley Lima Campos;Universidade Federal de Pernambuco, Depósito: 02/09/2016.

- 13 - Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021; 27(4):328-337
- 14- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev. Saúde Pública*. 2010;44(3):559–565.
- 15- Gina Committee. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 Update. Global Initiative for Asthma, 2022. 12/02/2023.
- 16 - Tiggemann CL, et al. Perceived Exertion in Strength Training *Rev Bras Med Esporte* 16 (4) • Ago 2010
- 17 - Silva J, Leite WS, Amorim L, et al. Analysis of Respiratory Pattern and Pulmonary Function in Post COVID19 Patients: A Case Report Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:A3176.
- 18- Campos IM, et al. RDA analysis. Versão 1. Recife: UFPE, 2023. 512022003316-0.
- 19- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(4):518–624.
- 20- Campos IM, et al. RDA Sync. Versão 1. Recife: UFPE, 2023. BR5120 BR512022003524-3.
- 21- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *J Respir Crit Care Med*. 2022 Aug;15;166(4):518-624.
- 22 - Pessoa IM, Hourí Neto M, Montemezzo D, et I. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(5):410-418.
- 23- Alcântara, EC, Silva, JDO. Adaptador bucal: um velho conhecido e tão pouco explorado nas medidas de função pulmonar. *Assobrafir Ciência*, v. 3, n. 3, p. 43-53, 2012.
- 24- Lessa, T. et al. Valores de referência para volumes pulmonares por pletismografia em uma amostra brasileira de adultos da raça branca. *J Bras Pneumol*, v. 45, n. 3, p. e20180065, 2019.
- 25- Smyth, CME. et al. Breathing Pattern Disorders Distinguished from Healthy Breathing Patterns Using Oxptoelectronic Plethysmography. *Translational Sports Medicine*, v, 22, Artigo ID 2816781, p. 1-11, 2022.
- 26- Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33(4):397–406.

- 27- Tagarro A, Cobos-Carrascosa E, Villaverde S, et al. Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children. *Eur J Pediatr.* 2022; 181(3): 1105–1115.
- 28- Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021;27(4):328-337.
- 29- Hughes JMB, Pride NB. Exame da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL(CO)) em relação aos seus componentes KCO e VA. *Am J Respiro Crit Care Med.* 2012; 186 :132–139.
- 30- Hennigs JK, Huwe M, Hennigs A, et al. Respiratory muscle dysfunction in long-COVID patients. *Infection.* 2022;50:1391–1397.
- 31- Shi Z, de Vries HJ, Vlaar APJ, et al. Patologia do diafragma em pacientes gravemente enfermos com COVID-19 e achados pós-morte de 3 centros médicos. *JAMA Intern Med.* 2020 doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6278.
- 32- Stockley JA, Alhuthail EA, Coney AM, et al. Lung function and breathing patterns in hospitalised COVID-19 survivors: a review of post-COVID-19 Clinics. *Respiratory Research.* (2021) 22:255.
- 33- Salomé CM, King G, Nberend GG. Fisiologia da obesidade e efeitos na função pulmonar. *J App Physiol.* 2010; 108 (1):206–211.

APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO

Formulário De Avaliação Multidimensional da Função Respiratória

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

| CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS | |
|---|---|
| Data da Avaliação: | |
| Nome: | |
| DN: | Idade: |
| Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> | Est. Civil: Solteiro <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Viúvo <input type="checkbox"/> |
| Endereço: | Telefone: () |
| Bairro: | Cidade: |
| Etnia: Branco <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> | |
| Religião: <input type="checkbox"/> Católico <input type="checkbox"/> Protestante <input type="checkbox"/> Ateu <input type="checkbox"/> Outros | |
| Renda Familiar: Nenhuma renda <input type="checkbox"/> Até 1 salário <input type="checkbox"/> De 1 a 3 salários <input type="checkbox"/> De 3 a 6 salários <input type="checkbox"/> | |
| Escolaridade: Educação Infantil <input type="checkbox"/> Ensino Fundamental <input type="checkbox"/> Ensino Médio <input type="checkbox"/> Ensino Superior <input type="checkbox"/> | |

| ANAMNESE | | | |
|---|----------------------|---|-------------------------|
| MÉDICO ACOMPANHANTE: | | | |
| PESO: | ALTURA: | IMC: | CIR.ABD: |
| PA: | FC: | FR: | SpO₂: |
| RT-PCR () | SOROLOGIA () | | |
| C.A | | | |
| HD: | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| Tabagismo ativo: Sim () Não () | | Consumo de álcool ativo: Sim () Não () | |
| COMORBIDADES: HAS () DMI () DMII () ICC () DRC () DPOC () ASMA () | | | |
| Outras: | | | |
| | | | |
| Histórico familiar: | | | |
| | | | |

| DADOS DE INTERNAMENTO/ISOLAMENTO DOMICILIAR | | | |
|---|----------------|----------------------------|------------------------------|
| FICOU INTERNO: SIM () | NÃO () | QUANTO TEMPO? | QUANTO TEMPO DE ALTA? |
| UTI: SIM () | NÃO () | QUANTO TEMPO? | |
| TOT SIM () | NÃO () | TQT SIM () NÃO () | |
| ISOLAMENTO DOMICILIAR: SIM () NÃO () | | | |

QUANTO TEMPO DE ISOLAMENTO DOMICILIAR?

OUTRAS INFORMÇÕES

AVALIAÇÃO MULTIDIMENSIONAL DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

MANOVACUOMETRIA

(DATA: _____)

PIMÁX: _____

PEMÁX: _____

VENTILOMETRIA

| | |
|-------------|--|
| Vmin | |
| FR | |
| VC | |
| CVL | 1: 2: 3: |

ESPIROMETRIA

| Variáveis | PREDITO | BEST | %PREDITO | PÓS | %PREV | %DES |
|------------------------|---------|------|----------|-----|-------|------|
| VEF₁ | | | | | | |
| CVF | | | | | | |

| | | | | | | |
|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|
| VEF₁/ CVF | | | | | | |
| FEF_{25-75%} | | | | | | |
| PFE | | | | | | |

| RDA | |
|----------------------------|----------------|
| VARIÁVEIS | VALORES |
| FR | |
| Fluxo Inspiratório | |
| Fluxo Expiratório | |
| Volume Inspiratório | |
| Volume Expiratório | |
| I:E | |

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

**Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-graduação em Fisioterapia**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “APRIMORAMENTO DE UM DISPOSITIVO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA PARA O DIAGNÓSTICO DA ALTERAÇÃO DO PADRÃO RESPIRATÓRIO E MONITORAMENTO DE DISFUNÇÕES RESPIRATÓRIAS NO PÓS-COVID-19”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Shirley Lima Campos, Rua Antônio de Castro, 27. Casa Amarela AP 1401 Recife, Pernambuco. CEP 52070080 – Telefone (81) 999413087 e-mail shirley.campos@ufpe.br. Também participará desta pesquisa o pesquisador: Jakson Henrique Silva, (Telefone: (81) 9.9964-3502 e-mail: jaksonhsilva@gmail.com. Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos foram dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA: Nossa pesquisa, caso você concorde em participar, irá examinar como você respira, e poderemos saber se você ficou com alguma alteração no funcionamento do pulmão após ser curado do COVID-19, além de saber se sua capacidade de respirar está boa para sua idade. Nós iremos fazer uma bateria de exames em um único dia e vai durar em torno de duas horas. Estes exames serão feitos no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de Pernambuco, se você for morador da cidade de Recife ou na Unidade Multiprofissional Especializada (UME), se você for morador de Caruaru. Primeiramente, vamos conversar para saber se você se encaixa em nossa pesquisa e anotar seus dados, em seguida, medir sua altura e peso e ensinar como os exames serão feitos, pedindo para você executar respirações nos equipamentos. A maioria desses equipamentos vão analisar seu sopro quando você está sentado e mudar para respirações com mais fôlego. Não se preocupe, vamos ensinar e fazer na sua frente, para você poder imitar. Todos os exames de respiração serão feitos por um fisioterapeuta da respiração, um profissional capacitado para perceber caso você tenha alterações no funcionamento do pulmão. Os demais exames também serão realizados na posição sentada e mais confortável possível, onde você irá realizar algumas respirações de forma lenta e tranquila, assim como puxar e soltar o ar profundamente para medir a força dos músculos da respiração. Estes exames são chamados de espirometria, manovacuometria e ventilometria e podemos demonstrar cada exame antes de seguir lendo esse documento.

RISCOS: Os riscos de prejudicar sua saúde quando você executa estes exames são muito pequenos, pois a equipe de pesquisadores fisioterapeutas é muito treinada. Você estará sentado, estaremos sempre juntos, olhando o batimento de seu coração e a quantidade de vezes que você

respira e a quantidade de oxigênio no seu corpo. Caso você se sinta cansado ou com falta de ar, irritado, ou desconforto para respirar, haverá um espaço para você descansar e nós iremos aguardar você sentir-se melhor para continuar. Neste espaço tem toda estrutura para te ajudar a respirar melhor, inclusive oxigênio e algumas máquinas de suporte à respiração. Caso você ache melhor, podemos marcar outro dia para os exames também. Nossos equipamentos são limpos a cada pessoa que usa, e você terá um filtro de respiração que impede contaminação com bactérias, vírus e o próprio coronavírus, exclusivo para você. Assim que você respirar em todos os equipamentos com esse filtro, ele será jogado no lixo próprio. Assim será seguido todas as normas de segurança e prevenção de contaminação nesta pesquisa.

BENEFÍCIOS: Uma das vantagens de participar da pesquisa é que você fará um exame completo da sua respiração. Você se sentirá mais seguro para retornar sua rotina sabendo que você não tem problema na função do pulmão, ou se por acaso os pesquisadores encontrarem alguma alteração, você saberá o diagnóstico e assim pode buscar tratamento para prevenir complicações do covid-19 por mais tempo. Caso isso ocorra, os pesquisadores vão te orientar como fazer, e podem te encaminhar para um programa de tratamento virtual (pelo telefone ou computador) ou para um tratamento indo ao serviço de Fisioterapia.

Todas as informações desta pesquisa serão mantidas em segredo e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo sua identificação ou reconhecimento, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (formulários), ficarão armazenados no computador da universidade, sob a responsabilidade do pesquisador Shirley Lima Campos, no endereço acima informado, pelo período de no mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

(Assinatura do Pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **APRIMORAMENTO DE UM DISPOSITIVO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA PARA O DIAGNÓSTICO DA ALTERAÇÃO DO PADRÃO RESPIRATÓRIO E MONITORAMENTO DE DISFUNÇÕES RESPIRATÓRIAS NO PÓS-**

COVID-19, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante (ou representante): _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar.

| | |
|--------------------|-------------------|
| Nome: | Nome: |
| Assinatura: | Assinatura |

APÊNDICE D – REVISÃO SISTEMÁTICA

VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA E CÂNULA NASAL DE ALTO FLUXO NA MORTALIDADE HOSPITALAR DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA ASSOCIADA A COVID-19: UMA METANÁLISE

Jakson Henrique Silva ¹, Bruno Moraes Amorim ², Anderson Brasil Xavier ³, Anna Luísa Araújo Brito ¹, Francisco de Assis da Silva Santos ⁴, Daniella Cunha Brandão ⁵, Armele de Fátima Dornelas de Andrade ⁵, Shirley Lima Campos ⁵

¹ Fisioterapeuta do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil.

² Pesquisador do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil.

³ Bacharel em Fisioterapia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil.

⁴ Bacharel em Fisioterapia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil.

⁵ Doutora, Fisioterapeuta do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil.

DECLARAÇÕES

Autor Correspondente: Shirley Lima Campos, Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, Av. Jornalista Anibal Fernandes, s/n, Cidade Universitária – CEP: 50740-560, Recife, Brasil. Email:shirley.campos@ufpe.br; phone: +55 (81) 2126-7779.

Instituição Responsável: Universidade Federal de Pernambuco.

Financiamento: UFPE PROPG, CAPES-Código 001, CNPq (403341/2020-5) e FACEPE (APQ-0249-9.08/20).

Conflito de interesses/Interesses concorrentes: Não há conflitos de interesses ou relações financeiras entre os autores a serem divulgados.

Contribuições do autor: J.H.S, B.A.M, A.B.X e A.L.A.B.: Aquisição, análise e interpretação dos dados, redação do artigo; F.A.S.S e D.C.B.: Interpretação do artigo, leitura e aprovação do manuscrito; A.F.D.A e S.L.C.: Idealização e desenho do estudo, leitura, análise e aprovação da versão final do manuscrito.

RESUMO

Objetivo: Comparar a ocorrência de intubação orotraqueal (IOT) e a mortalidade hospitalar de pacientes adultos com COVID-19 submetidos a ventilação não invasiva (VNI) ou à cânula nasal de alto fluxo (CNAF). **Método:** Revisão sistemática conduzida no período de junho a julho de 2022, seguindo critérios do PRISMA registrado no PROSPERO (CRD42020226936). Realizou-se a busca em nove banco de dados, sendo os desfechos principais a ocorrência de intubação orotraqueal (IOT) e o número de mortes. A qualidade dos estudos foi avaliada pela *Quality Assessment Tool for Observational Cohort* (National Institutes of Health, USA) e pelo *Risk Of Bias 2* (RoB2). **Resultados:** Dos 1.917 artigos identificados, 26 foram elegíveis, envolvendo 4.410 participantes [76.05% homens, idade média de 67.7 anos]. Destes, 10 geraram metanálise totalizando 1.727 participantes com 319 pacientes de VNI e 468 de CNAF. Quanto à intervenção, 76.92% usaram o CNAF isoladamente, 31% VNI e 46.14% o CNAF com outras terapias. A ocorrência de IOT para VNI foi 36.6% vs. 46.67% para CNAF (OR 0.74, IC95% 0.27- 2.04; $p= 0.56$) e a mortalidade de 22.83% VNI vs 24.83% para CNAF (OR 1.27, IC95% 1.00- 1.62; $p= 0.05$). **Conclusão:** Para a ocorrência de IOT não há diferenças entre CNAF e VNI, contudo o CNAF mostra-se

associado a menores eventos em relação à oxigenoterapia. CNAF apresentou menores eventos de mortes quando comparado a VNI e a oxigenoterapia.

PALAVRAS CHAVES: COVID-19; SARS-CoV-2; Terapia de inalação de oxigênio; Intubação intratraqueal; Ventilação não invasiva; Mortalidade.

INTRODUÇÃO

O COVID-19 apresenta-se com diversas manifestações clínicas que podem evoluir de forma leve à grave. Rotineiramente a COVID-19 grave evolui para uma insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, levando ao indivíduo a necessidade de altas concentrações de oxigênio e a adoção de estratégias de ventilação mecânica invasiva ¹.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2020), as recomendações iniciais sobre o manejo ventilatório da COVID-19, sugeriram a instituição precoce da ventilação mecânica invasiva (VM) em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica persistente ². Primeiros estudos descreveram que a intubação orotraqueal (IOT) era indicada em mais de 60% nas 24 horas de admissão hospitalar e 80% durante a permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) ³.

O alto número de óbitos decorrente de casos graves com uso da VM gerou um alerta importante nos sistemas de saúde, tentando destacar a urgência na identificação de terapias seguras e de qualidade para o tratamento da COVID-19 na fase aguda ³. Registros científicos e publicações sobre estratégias não invasivas em pacientes com COVID-19, vêm mostrando benefícios na redução da necessidade da VM, evidenciando uma diferença significativa na mortalidade quando comparada a outros tipos de intervenções ^{3, 4, 5}.

Recentemente, uma revisão sistemática, incluiu nove estudos, um ensaio clínico controlado e randomizado, sete estudos retrospectivo e um estudo prospectivo, totalizando 1.582 pacientes. Não houve favorecimento entre os grupos CNAF e VNI na ocorrência de VM ⁶. Ao comparar o grupo CNAF com o grupo VNI, os autores apontam que o grupo CNAF foi significativamente melhor do que o VNI em relação ao número de óbitos no dia 28, tempo de internação e índice de oxigenação às 24 horas. A comparação entre os grupos CNAF e VNI não foi estatisticamente significativa em relação à incidência de VM, número de óbitos (sem tempo limitado) e tempo de permanência na UTI. O grupo VNI foi superior apenas para o desfecho “dias sem ventilação” ⁶.

Com o avançar da doença e a descoberta de novas variantes associadas a COVID-19, e diante da possibilidade de novos surtos da doença, há a necessidade de confrontar sínteses com dados atualizados sobre índice de mortalidade e/ou risco de intubação nestes pacientes suportados com VNI e CNAF. Assim, visando ampliar a busca sistemática de evidências, o objetivo desta metanálise foi comparar a ocorrência de IOT e número de mortes hospitalares em pacientes adultos com COVID-19 submetidos a VNI ou ao CNAF durante a internação na UTI.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes da *Cochrane* e *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA), registrada no banco de dados do Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO, Registro nº CRD42020226936).

A busca foi realizada com os indexadores combinados com os operadores lógicos booleanos “AND” e “OR” e as palavras chaves: COVID-19, SARS-CoV-2,

oxigenoterapia, ventilação não invasiva, intubação e mortalidade, indexados aos descritores Health Sciences (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) foi utilizado nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), SciVerse Scopus (Scopus) ScienceDirect, Central, ClinicalTrials.gov, Google Scholar e Scielo (Suplemento 1). Não houve restrição de idioma ou ano de publicação.

Extração de dados

A extração dos dados foi composta por autor/ano/país, tipo de estudo, comorbidades, intervenção/procedimento, parâmetros de ajuste da estratégia terapêutica adotada, desfechos primários e secundários e outros resultados contidos nos estudos selecionados.

Os desfechos primários utilizados foram a ocorrência de IOT e o número de mortes hospitalares decorrente dos agravos da COVID-19. Os desfechos secundários foram: a) melhoria na oxigenação e ventilação dada pela pressão arterial de oxigênio (PaO₂), aumento na PaO₂, relação entre a PaO₂ e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) e pela pressão arterial de gás carbônico (PaCO₂); b) mudança de gravidade no comprometimento da oxigenação (grave, moderada, leve) pela classificação de Berlin⁷, c) percepção de melhora do desconforto respiratório e/ou dispneia mensurada por escala de avaliação.

Avaliação de Qualidade

Os estudos observacionais foram avaliados através da ferramenta Quality Assessment Tool for Observational Cohort e Cross-Sectional Studies, ambas do

National Institutes of Health (NIH, USA), que usam critérios não pontuados numericamente para classificação. Ensaio clínico Randomizado foi avaliado pelo Risk of Bias 2. O risco de viés foi considerado alto quando o procedimento metodológico foi descrito incorretamente, risco incerto se nenhum dos critérios foi mencionado e baixo risco de viés quando o procedimento metodológico foi realizado de forma adequada no estudo ^{8, 9, 10}.

Crêterios de Sele o

Os critérios de inclusão foram: a) ensaios clínicos randomizados e não randomizados; b) estudos de coorte observacionais (prospectivos ou retrospectivos); c) séries de casos, estudos de caso-controle e relatos de caso; d) estudos avaliando os efeitos da oxigenoterapia de baixo ou alto fluxo, assim como o da ventila o mecânica não invasiva e seu impacto na intuba o orotraqueal e da mortalidade hospitalar.

Análise de Dados

Os resultados foram sistematizados e tabulados conforme os desfechos primários e secundários. A análise descritiva foi aplicada para estudos sem grupos comparativos, varia es da modalidade e/ou protocolo terapêutico adotado, incluindo associa o entre terapias e variantes de posicionamento no leito.

Para os desfechos ocorrência de intuba o orotraqueal e a mortalidade hospitalar foram geradas metanálises considerando as interven es VNI versus CNAF e CNAF versus Oxigenoterapia. Mantel-Haenszel Odds Ratio (M-H OR), randômico,

com intervalo de confiança de 95% foram comparados por meio de por meio do software Review Manager, versão 5.4 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido).

Processo de seleção de estudos e coleta de dados

A triagem dos estudos foi realizada inicialmente a partir do título e resumo por dois autores independentes (J. H. S. e B. M. A.). Após a leitura e avaliação do texto completo, usando a plataforma online Rayyan)¹¹, coletou-se informações dos estudos selecionados por ambos os autores. Os desacordos foram resolvidos por consenso entre os dois autores e em caso de divergências, o terceiro autor (S. L. C.) foi consultado.

RESULTADOS

A estratégia de busca contemplou 1.917 estudos potencialmente relevantes. Após a leitura do título, 357 manuscritos foram excluídos por apresentarem duplicidade e 1.441 por não apresentarem o desfecho primário relacionado ao objetivo desta revisão. Na leitura dos estudos na íntegra, 92 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade e 26 artigos foram incluídos para análise qualitativa (Suplemento 2 - Figura 1). Foram incluídos dezoito estudos observacionais retrospectivo ¹²⁻²⁹, seis prospectivos ³⁰⁻³⁵, uma série de casos ³⁶ e um ensaio clínico randomizado e controlado ³⁷.

Qualidade do estudo e Risco de Viés

O risco de análise de viés está contido no Suplemento 3. O único ensaio clínico randomizado foi avaliado através do Risk Of Bias 2 (RoB2) (figura 1). Devido à falta

de software de soma de pontuação, para os estudos observacionais não incluímos a classificação de qualidade dessa ferramenta em nossa avaliação de qualidade.

Em sua maioria os estudos incluídos eram observacionais (80,76%) e o CNAF foi a intervenção mais frequente (67,07%). O número de indivíduos participantes dos estudos variou entre 4-670, divididos ou não em grupos controle e de intervenções, totalizando 4.410 pacientes, sendo 76,05% sexo masculino e a média de idade de 67,07 anos. A estratégia mais abordada foi o uso do CNAF (76,92) seguida por CNAF vs VNI (30,76%) e CNAF vs Oxigenoterapia convencional (15,38%), destes 49,29% evoluíram para a IOT representando a mortalidade em 28,22%. Quando mensurado a PaO₂/FiO₂ os pacientes submetidos a CNAF apresentaram uma média de 146,67 e aqueles que usaram a VNI como recurso apresentaram uma PaO₂/FiO₂ média de 156,63.

16 estudos foram analisados qualitativamente (Suplemento 4, tabela 1). Seus dados (características da amostra, protocolos de intervenção empregados e principais resultados) são apresentados separadamente, por não apresentarem grupo de comparação, ou associação entre terapias ou modificação no posicionamento do paciente no leito no protocolo adotado.

10 estudos foram incluídos na metanálise com análise de subgrupos para ocorrência de IOT e mortalidade hospitalar. As características destas são descritas no Suplemento 4. A tabela sumariza as frequências observadas para os desfechos principais conforme o tipo de intervenção (suplemento 4 - tabela 2).

Tabela 1. Ocorrência de intubação orotraqueal e número de mortes hospitalar nos estudos incluídos na metanálise.

| <i>Autor/Ano</i> | <i>Intervenção</i> | <i>N</i> | <i>Ocorrência de IOT (%)</i> | <i>Mortalidade (%)</i> |
|-----------------------|--------------------|----------|------------------------------|------------------------|
| Duan et al, 2020 | VNI | 23 | 15,0 | 4,0 |
| | CNAF | 13 | 17,0 | 8,0 |
| Franco et al, 2020 | VNI | 17 | 28,0 | 31,0 |
| | CNAF | 163 | 29,0 | 16,0 |
| McDonough et al, 2020 | VNI | 29 | 76,0 | 38,0 |
| | CNAF | 54 | 67,0 | 31,0 |
| Jarou et al, 2021 | VNI | 95 | 32,6 | 31,6 |
| | CNAF | 28 | 85,7 | 50,0 |
| Grieco et al, 2021 | VNI | 55 | 30,0 | 14,81 |
| | CNAF | 54 | 51,0 | 23,63 |
| Demoule et al, 2020 | Oxigenoterapia | 233 | 74,0 | 30,0 |
| | CNAF | 146 | 56,0 | 21,0 |
| Sayan et al, 2021 | Oxigenoterapia | 19 | 84,0 | 84,0 |
| | CNAF | 24 | 54,0 | 54,0 |
| Bonnet et al, 2021 | Oxigenoterapia | 62 | 46,0 | 24,19 |
| | CNAF | 76 | 15,0 | 11,84 |
| Hansen et al, 2021 | Oxigenoterapia | 92 | - | 35,0 |
| | CNAF | 30 | - | 30,0 |
| Kabak et al, 2021 | Oxigenoterapia | 28 | - | 25,0 |
| | CNAF | 26 | - | 34,6 |

Nota: Nos 10 estudos foram envolvidos 1.237 pacientes, sendo; VNI = 219 pacientes, CNAF = 614 pacientes e oxigenoterapia = 434 pacientes). Legenda: VNI – Ventilação não invasiva; CNAF – Cateter nasal de alto fluxo.

VNI versus CNAF

Cinco estudos com 631 pacientes (grupo VNI: 309; grupo CNAF: 322) analisaram a evolução para intubação orotraqueal ^{20, 27, 29, 32, 37}. A razão de probabilidade Pooled OR foi de 0,74 (IC 95% 0,27- 2,04) unidades, $I^2 = 83\%$ (Figura 1), sem diferença estatística significativa ($p = 0,56$) num modelo de efeitos fixos.

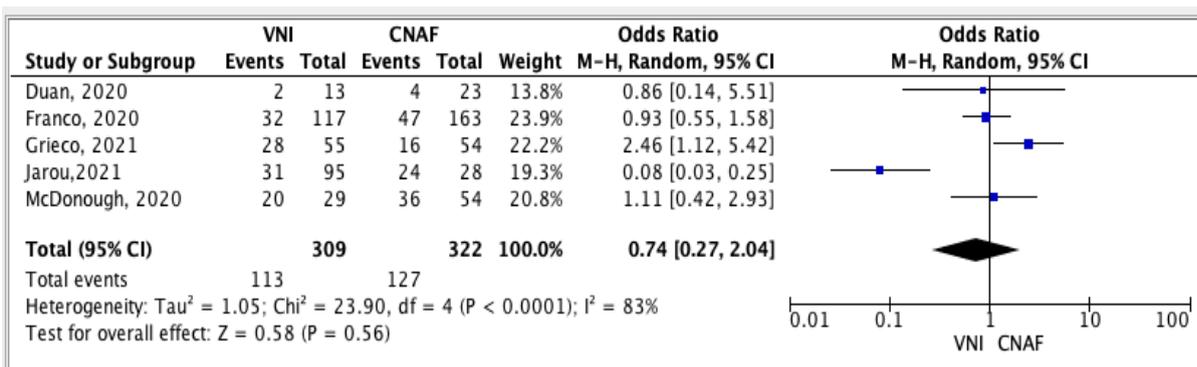


Figura 1. Forest Plot da ocorrência de intubação orotraqueal nos grupos VNI e CNAF, considerado o número de eventos. Dados apresentados em Mantel-Haenszel odds ratio, com efeitos randômicos fixos e intervalo de confiança 95%.

Para o desfecho número de mortes, seis estudos envolveram 631 pacientes ^{20, 27, 29, 32, 37} (grupo VNI: 309; grupo CNAF: 322). A razão de probabilidade Pooled OR alcançou 1,68 (IC 95% 1,17 - 2,40) unidades, $I^2 = 85\%$ (Figura 2) e favoreceu o grupo CNAF ($p = 0,005$).

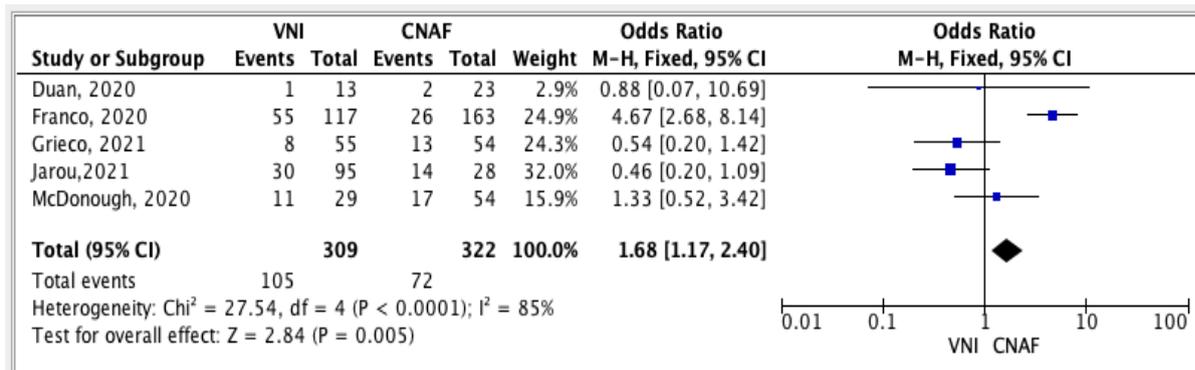


Figura 2 - Forest Plot do desfecho número de mortes hospitalares comparando os grupos VNI *versus* CNAF, nos grupos VNI e CNAF, considerando o número de eventos. Dados apresentados em Mantel-Haenszel odds ratio, com efeitos randômicos fixos e intervalo de confiança 95%.

Análise de subgrupos: CNAF versus Oxigenoterapia

O número de pacientes intubados relatados em três estudos com 628 pacientes^{13, 22, 23} foram 284 para o grupo CNAF vs. 344 para aqueles mantidos sob oxigenioterapia com Pooled OR 0,34 (IC 95% 0,24- 0,49) (Figura 3), resultando num efeito protetor do CNAF para a intubação orotraqueal em comparação a oxigenioterapia ($p < 0,0001$).

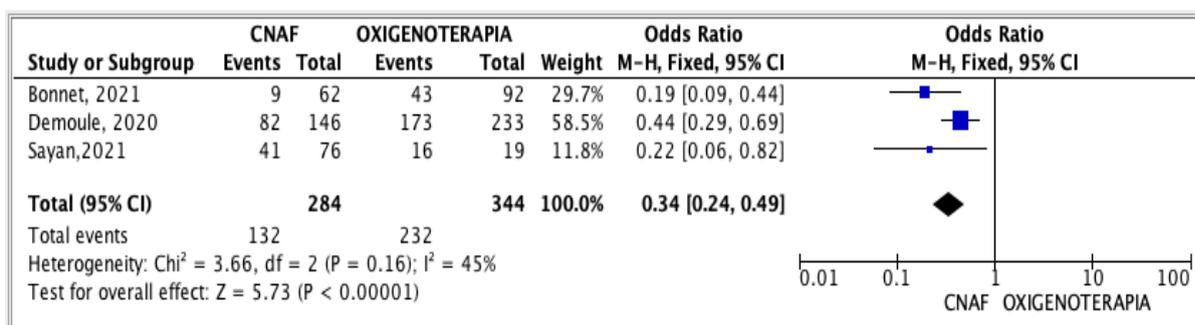


Figura 3 - Forest Plot da ocorrência de IOT comparando os grupos CNAF *versus* oxigenoterapia, considerado o número de eventos. Dados apresentados em Mantel-Haenszel odds ratio, com efeitos randômicos fixos e intervalo de confiança 95%.

O número de mortes relatadas em cinco estudos com 736 pacientes^{13, 17, 22, 23, 33} (grupo CNAF: 302; grupo oxigenoterapia: 434). A razão de probabilidade (Pooled OR) (levando em consideração o intervalo de confiança de 95%, IC) foi de 0,22 (0,15, 0,31) unidades, $I^2 = 88\%$ (Figura 4). Utilizando um modelo de efeitos fixos, esses resultados alcançaram significância estatística ($p < 0,0001$) e favoreceram o grupo CNAF.

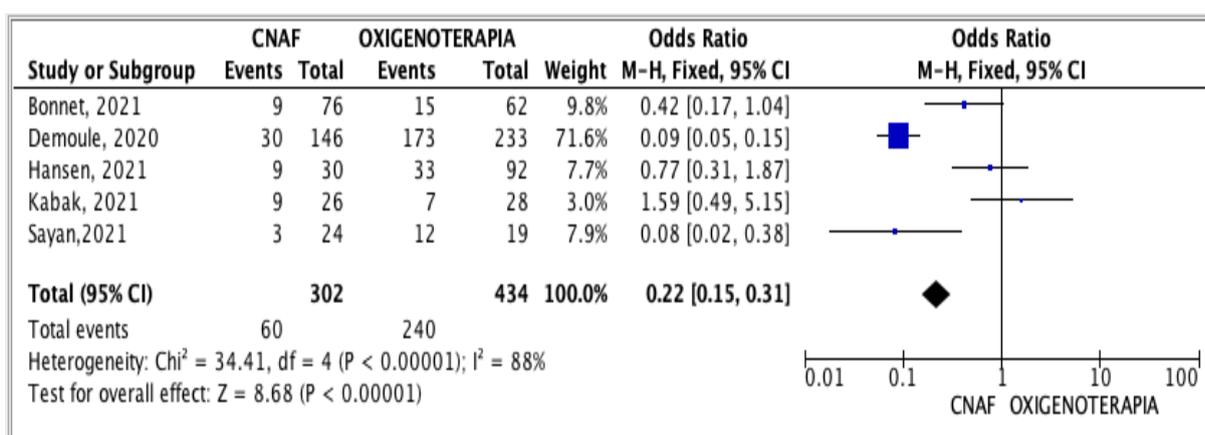


Figura 4 - Forest Plot do desfecho mortalidade comparando os grupos CNAF *versus* oxigenoterapia, considerado o número de eventos. Dados apresentados em Mantel-Haenszel odds ratio, com efeitos randômicos fixos e intervalo de confiança 95%.

DISCUSSÃO

A presente revisão teve como objetivo comparar a ocorrência da intubação orotraqueal (IOT) e de mortes hospitalares de pacientes adultos com COVID-19 submetidos à CNAF e VNI para o tratamento da insuficiência respiratória aguda. Análise de subgrupos entre CNAF e Oxigenoterapia também foi realizada. Os achados principais desta metanálise envolvendo um ensaio clínico randomizado, oito estudos observacionais e uma série de casos, considerados de alta qualidade foram:

(1) Não há diferenças entre VNI e CNAF quanto a ocorrência de intubação orotraqueal nestes pacientes; (2) CNAF favoreceu menor ocorrência de IOT apenas quando comparada à oxigenoterapia; (3) CNAF foi associada a menor número de mortes em comparação a VNI e oxigenoterapia.

A população estudada nesta revisão apresentou uma idade média de 67,7 anos e possuíam como comorbidades mais incidentes a diabetes mellitus, a hipertensão e doenças cardiovasculares, independente da terapêutica adotada. Idade superior a 65 anos e as comorbidades citadas podem afetar consideravelmente o prognóstico do portador da COVID-19 ³⁸.

Nesta metanálise comparando CNAF vs VNI (631 pacientes) para o desfecho de IOT, OR foi de 0.74 (IC 95% 0.27, 2.04, $p= 0.56$). Numa revisão recente ⁶, a estimativa de efeito para essa análise apresentou OR 1.21 (IC 95% 0.45, 3.29, $p= 0.71$). Em ambas as metanálises, não houve diferenças significativas, o que aponta para a equivalência entre as terapêuticas quanto à capacidade de evitar a intubação orotraqueal. Nossa prevalência de riscos diferem numericamente em função de diferentes estudos incluídos com total de eventos de 260 ($n= 631$) vs 184 ($n= 308$) ⁶. Em nossa metanálise foram incluídos Sayan et al ¹³, Franco et al ³², Duan et al ²⁹, Hansen et al ³³ e Grieco et al ³⁷. Também excluímos Burnim et al ²¹ e Bonnet et al ²³, que integram a metanálise de He et al ⁶, por discordâncias metodológicas no julgamento de atender aos critérios para comparação.

Destacamos que também houve heterogeneidade do número de participantes entre os estudos e presentes em cada grupo, como por exemplo, Franco, et al ³² que apresenta maior número de participantes quando comparados com os demais ^{20, 27, 29, 37} corroborando para uma superestimação dos efeitos favoráveis da VNI e do CNAF na ocorrência de IOT.

Apesar da razão de prevalência de riscos não apresentar diferença estatística significativa para o desfecho intubação ao comparar CNAF e VNI, a VNI resultou em uma relação PaO₂/FiO₂ mais alta do que o CNAF. Ressalta-se que, a melhora da relação PaO₂/FiO₂ pode estar ligada diretamente a melhor adaptação da interface, adesão terapêutica e colaboração do paciente ^{20, 27, 29, 32, 34, 39}.

Thille, et al ⁴⁰ num estudo observacional com pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda não decorrente da COVID-19 observaram que utilizando os recursos supracitados em uma população heterogênea, a falha da VNI foi correspondente a 50% da população investigada e pode ter associação com a mortalidade.

Já em comparação à oxigenoterapia, confirmou-se a superioridade terapêutica da CNAF nos pacientes com sintomatologia de maior gravidade devido aos efeitos fisiológicos relacionados à produção de níveis de pressão positiva gerada nas vias aéreas ¹³. Tais efeitos podem explicar a redução da necessidade de IOT em pacientes críticos infectados pela COVID-19, melhorando a resposta na atenuação dos sintomas. Três estudos ^{13, 22, 23} foram incluídos na metanálise e favoreceram a CNAF com OR de 0.34 (IC 95% 0.24, 0.49, $p < 0.00001$). Um dos estudos supracitados ¹³ conclui que o CNAF mesmo aplicado nos sinais de insuficiência respiratória podem minimizar a submissão desses pacientes a ventilação mecânica invasiva, mostrando dados significativamente estatísticos ($p < 0.00001$).

Nosso resultado era esperado e pode ser explicado pelos efeitos fisiológicos gerados pelo CNAF comparados aos efeitos da oxigenoterapia convencional. Os estudos ^{13, 22, 23} apresentaram protocolos similares e receberam por meio do CNAF fluxo de 30 a 60 L/min com uma FiO₂ entre 40 a 100%, mantendo como alvo uma SpO₂ $\geq 93\%$.

Mauri, et al ³⁸ descreveram que na insuficiência respiratória aguda de sintomatologia leve a moderada, o CNAF fornece atenuação do quadro hipoxêmico, pois aumenta a pressão das vias aéreas, o volume pulmonar expiratório final, a oxigenação e a liberação de gás carbônico do espaço morto.

O uso do CNAF também mostrou-se mais vantajoso que a VNI em relação ao número de mortes (OR 1.68, IC 95% 1.17- 2.40, $p= 0.005$). Na revisão de He, et al ⁶ ao considerar a mortalidade (sem delimitação de tempo) não foi obtido resultado similar (OR de 1.41; IC 95% 0.72, 2.74, $p= 0.31$), sendo o CNAF associado à menor número de mortes somente ao avaliar a mortalidade aos 28 dias de internação hospitalar. (OR 1.81, 1.12, 2.92, $p= 0,02$). Alguns autores ^{6, 23, 33} retratam a equivalência entre os métodos não invasivos em relação à mortalidade, a diferença pode ter sido influenciada por aspectos específicos de cada método e os dados admissionais de cada voluntários.

Ressalta-se que as modalidades terapêuticas CNAF vs. VNI diferem quanto à administração, tolerância e desfechos clínicos. No CNAF, dependendo do fluxo nasal e da abertura da boca, a terapia permite gerar discreto pico de PEEP com benefício na oxigenação devido a redução do espaço morto anatômico. Na VNI a geração da PEEP favorece o aumento da capacidade residual funcional (CRF) com tendência a redução do shunt pulmonar e conseqüentemente do trabalho respiratório, impactando diretamente na função respiratória ^{6, 23, 29, 32}. Contudo, a VNI pode estar associada ao aumento do índice de falhas por apresentar grande pressão sobre uma interface, levando alguns pacientes a sensação de fobia. Nestes casos, o CNAF mesmo apresentando baixos resultados na melhora da relação da PaO_2/FiO_2 , é recomendado por apresentar melhores adaptações fisiológicas ^{39, 41}.

A análise de subgrupo CNAF vs. oxigenoterapia para número de mortes envolveu cinco estudos ^{13, 17, 22, 23, 33} e mostrou que o CNAF é benéfico nessa redução com OR de 0.22 (IC 95% 0.15, 0.31; $p < 0.00001$). Ressalta-se a alta heterogeneidade geral (χ^2 34.41, $I^2 = 88\%$), que foi influenciado pelo estudo retrospectivo de Demoule et al [22], que gerou um weight de 71.6% devido ao seu tamanho amostral ($n = 379$) com OR de 0.09 (IC 95% 0.05, 0.15, $p < 0.00001$).

De forma geral, os resultados obtidos na literatura analisada indicam que tanto o CNAF quanto o suporte ventilatório não invasivo podem reduzir o número de intubação e conseqüentemente a letalidade, sendo os mesmos utilizados de forma isolada ou em associação de forma intermitente. Esta metanálise foi desenvolvida através de uma extensa busca, triagem e extração de dados, a fim de identificar a comparação clínica entre o CNAF e o suporte ventilatório não invasivo em pacientes com COVID-19 que evoluíram para uma insuficiência respiratória hipoxêmica. As limitações encontradas para a elaboração desta revisão, foi a escassez de ensaios clínicos randomizados e o histórico clínico diferente dos pacientes que recebiam o mesmo tratamento, causando um risco de resultados com viés e aumentando a heterogeneidade.

Diante da atenuação mundial dos casos graves da COVID-19 como resultado da vacinação, esta metanálise pode contribuir para um olhar crítico na tomada de decisões, caso novos surtos de doenças respiratórias que evoluam para a insuficiência respiratória aguda grave venham a surgir.

CONCLUSÃO

Pacientes com insuficiência respiratória decorrente da Covid-19, o CNAF foi associado a menor ocorrência de IOT apenas quando comparado a oxigenoterapia convencional, mas foi mais vantajoso que a VNI em relação ao número de mortes hospitalares.

REFERÊNCIAS

- [1] Corrêa TD, Matos GFJ, Bravim BA, Cordioli RL, Garrido APG, Assunção MSC, et al. Intensive support recommendations for critically ill patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2020 [citado 10 Out 2022];18:1-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32520071/>
- [2] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Características clínicas de pacientes infectados com novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020 [citado 10 Out 2022];395(10223):497-506. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
- [3] Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. Can J Anaesth [Internet]. 2020 [citado 10 Out 2022];67(9):1217-1248. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542464/>
- [4] Liu L, Xie J, Wu W, Chen H, Li S, He H, et al. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. Lancet Digit Health [Internet]. 2021 [citado 10 Out 2022];3(3):e166-e174. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33573999/>
- [5] Ng Z, Tay WC, Ho CHB. Awake prone positioning for non-intubated oxygen dependent COVID-19 pneumonia patients. Eur Respir J [Internet]. 2020 [citado 10 Out 2022];56(1):2001198. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457195/>
- [6] He Y, Liu N, Zhuang X, Wang X, Ma W. High-flow nasal cannula *versus* noninvasive ventilation in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Respir Dis [Internet]. 2022 [citado 10 Out 2022];16:1–14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35318888/>

[7] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA [Internet]. 2012 [citado 10 Out 2022];307(23):2526-33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797452/>

[8] National Institutes of Health – National Heart, Lung and Blood Institute. Background: Development and use of study quality assessment tools. 2014 [citado 10 Out 2022]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/node/80102>

[9] Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Assessment of risk of bias in randomized controlled trials by the Cochrane Collaboration tool. Diagn Tratamento [Internet]. 2013 [citado 10 Out 2022];18(1):38-44. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595?lang=fr>

[10] National Institutes of Health – National Heart, Lung and Blood Institute . Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies. 2014 [citado 10 Out 2022]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>

[11] Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews [Internet]. 2016 [citado 10 Out 2022];5(1):210. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919275/>

[12] Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnieri G, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. Thorax [Internet]. 2020 [citado 01 Nov 2022];75(11):998-1000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703883/>

[13] Sayan I, Altınay M, Çınar AS, Turk HS, Peker N, Sahin K, et al. Impact of HFNC application on mortality and intensive care length of stay in acute respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia. Heart Lung [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];50(3):425-429. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33621840/>

- [14] Roedl K, Jarczak D, Thasler L, Bachmann M, Schulte F, Bein B, et al. Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: A multicentric study in Germany. *Aust Crit Care* [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];34(2):167-175. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33250401/>
- [15] Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respir Care* [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];66(6):909-919. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328179/>
- [16] Duca A, Memaj I, Zanardi F, Preti C, Alesi A, Della Bella L, et al. Severity of respiratory failure and outcome of patients needing a ventilatory support in the Emergency Department during Italian novel coronavirus SARS-CoV2 outbreak: Preliminary data on the role of Helmet CPAP and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 [citado 01 Nov 2022];24:100419. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301102/>
- [17] Kabak M, Çil B. Feasibility of non-rebreather masks and nasal cannula as a substitute for high flow nasal oxygen in patients with severe COVID-19 infection. *Acta Medica Mediterranea* [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];37(2):949–954. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1215800>
- [18] Ferrando C, Mellado AR, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al. COVID-19 Spanish ICU Network. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care* [Internet]. 2020 [citado 01 Nov 2022];24(1):597. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023669/>
- [19] Di DSL, Coen D, Bergamaschi M, Albertini V, Ghezzi L, Cazzaniga MM, et al. Clinical characteristics and respiratory support of 310 COVID-19 patients, diagnosed at the emergency room: a single-center retrospective study. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];16(4):1051-1060. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175297/>

[20] Jarou ZJ, Beiser DG, Sharp WW, Chacko R, Goode D, Rubin DS, et al. Emergency department-initiated high-flow nasal cannula for COVID-19 respiratory distress. *West J Emerg Med* [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];22(4):979–987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35354003/>

[21] Burnim MS, Wang K, Checkley W, Nolley EP, Xu Y, Garibaldi BT. The effectiveness of high-flow nasal cannula in coronavirus disease 2019 pneumonia: a retrospective cohort study. *Crit Care Med* [Internet]. 2022 [citado 01 Nov 2022];50(3):e253-e262. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637419/>

[22] Demoule A, Vieillard BA, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 [citado 01 Nov 2022];202(7):1039-1042. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758000/>

[23] Bonnet N, Martin O, Boubaya M, Levy V, Ebstein N, Karoubi P, et al. High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];11(1):37. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33638752/>

[24] Pagano A, Porta G, Bosso G, Allegorico E, Serra C, Dello Vicario F, et al. Non-invasive CPAP in mild and moderate ARDS secondary to SARS-CoV-2. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2020 [citado 01 Nov 2022];280:103489. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629100/>

[25] Daniel P, Mecklenburg M, Massiah C, Joseph MA, Wilson C, Parmar P, et al. Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];43:103-108. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33550100/>

[26] Soares WE 3rd, Schoenfeld EM, Visintainer P, Elia T, Medarametla V, Schoenfeld DA, et al. Safety Assessment of a Noninvasive Respiratory Protocol for Adults With

COVID-19. J Hosp Med [Internet]. 2020 [citado 01 Nov 2022];15(12):734-738. Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33231547/>

[27] McDonough G, Khaing P, Treacy T, McGrath C, Yoo EJ. The Use of High-Flow Nasal Oxygen in the ICU as a First-Line Therapy for Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to Coronavirus Disease 2019. Crit Care Explor [Internet]. 2020 [citado 01 Nov 2022];16;2(10):e0257. Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33134947/>

[28] Padilla DL, Tinedo JRT, Martín SL, Segura FJC, González VG, Moreno BR, et al. Todos los caminos llevan a Roma: resultados de las terapias respiratorias no invasivas aplicadas en un centro terciario sin Unidad de Cuidados Intermedios durante la pandemia de COVID-19. Open Respiratory Archives [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];3(1):100081. Disponible em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S265966362030093X>

[29] Duan J, Chen B, Liu X, Shu W, Zhao W, Li J, et al. Use of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in patients with COVID-19: A multicenter observational study. Am J Emerg Med [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];46:276-281. Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046296/>

[30] Teng XB, Shen Y, Han MF, Yang G, Zha L, Shi JF. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. Eur J Clin Invest [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];51(3):e13435. Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068293/>

[31] Ramirez GA, Bozzolo EP, Castelli E, Marinosci A, Angelillo P, Damanti S, et al. Continuous positive airway pressure and pronation outside the intensive care unit in COVID 19 ARDS. Minerva Med [Internet]. 2022 [citado 01 Nov 2022];113(2):281-290. Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32996727/>

[32] Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. Eur Respir J [Internet]. 2020 [citado 01 Nov

2022];56(5):2002130. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747398/>

[33] Hansen CK, Stempek S, Liesching T, Lei Y, Dargin J. Characteristics and outcomes of patients receiving high flow nasal cannula therapy prior to mechanical ventilation in COVID-19 respiratory failure: a prospective observational study. *Int J Crit Illn Inj Sci* [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];11(2):56-60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34395205/>

[34] Mellado AR, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. COVID-19 Spanish ICU Network. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care* [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];25(1):58. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33573680/>

[35] Burton PHC, Jackson AIR, Beecham R, Ferrari M, Nasim MM, Grocott MPW, et al. University Hospital Southampton Critical Care Team; REACT COVID Investigator. Conscious prone positioning during non-invasive ventilation in COVID-19 patients: experience from a single centre. *F1000Research* [Internet]. 2020 [citado 01 Nov 2022];9:859. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33110499/>

[36] Giron F, Rao S, Tapaskar N. A multicomponent oxygen delivery strategy for COVID-19 patients in a step-down intensive care unit: A case series. *Respir Med Case Rep* [Internet]. 2020 [citado 01 Nov 2022];31:101209. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32874907/>

[37] Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2021 [citado 01 Nov 2022];325(17):1731-1743. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764378/>

[38] Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 [citado 15 Dez 2022];195(9):1207-1215. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27997805/>

[39] Martinez BP, Andrade FMD, Roncalli, A, et al. Indication and use of noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula, and guidance on the management of invasive mechanical ventilation for the treatment of acute respiratory failure in COVID-19 ASSOBRAFIR Ciência [Internet]. 2020 Ago [citado 15 Dez 2022];11(Supl 1):101-110. Disponível em: <https://assobrafirciencia.org/journal/assobrafir/article/doi/10.47066/2177-9333.AC20.covid19.010>

[40] Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Cordoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. Crit Care [Internet]. 2013 [citado 15 Dez 2022];17(6): R269 - R269. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24215648/>

[41] Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Ni Z, Cheng J, et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation? A systematic review and meta-analysis. Chest [Internet]. 2020 [citado 15 Dez 2022];151(4):764-775. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089816/>