



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BRUNA DO VALE COELHO

**ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO NÃO INVASIVO DA INSUFICIÊNCIA
RESPIRATÓRIA AGUDA NA COVID-19**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. ANA FILIPA CRUZ E COSTA

PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL DA SILVA ROBALO CORDEIRO

FEEREIRO/2023

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO NÃO INVASIVO DA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA NA COVID-19

Artigo de Revisão Narrativa

Bruna do Vale Coelho ¹, Ana Filipa Cruz e Costa ^{1,2}, Carlos Manuel da Silva Robalo Cordeiro ^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Contacto: bruna.coelho@outlook.pt

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Pneumologia

FEVEREIRO 2023 | COIMBRA

Bruna do Vale Coelho

ÍNDICE

ÍNDICE.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ÍNDICE DE TABELAS.....	7
ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	8
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
INTRODUÇÃO.....	12
MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
Oxigénio Nasal de Alto Fluxo (ONAF)	16
Ventilação Não Invasiva (VNI)	22
Decúbito Ventral (DV)	28
Oxigénio Nasal de Alto Fluxo (ONAF) vs. Ventilação Não Invasiva (VNI).....	30
Complicações Associadas à Utilização de SRNI.....	34
Preditores de Falha e Contraindicações ao SRNI.....	38
Controlo da Disseminação de Aerossóis de Acordo com o Tipo de SRNI.....	40
CONCLUSÃO.....	42
AGRADECIMENTOS.....	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Principais componentes do circuito do ONAF.....	16
Figura 2: Algoritmo de decisão terapêutica com base no índice ROX.....	19
Figura 3: Algoritmo para a utilização do ONAF em doentes com IRA hipoxémica grave.....	21
Figura 4: Principais componentes do CPAP com <i>helmet</i>	23
Figura 5: Abordagem inicial com VNI de doentes com IRA hipoxémica grave secundária à COVID-19.....	27
Figura 6: Fluxograma para a utilização de suporte ventilatório no tratamento da IRA hipoxémica grave por COVID-19.....	33
Figura 7: Ilustração por Ciléin Kearns (<i>artibiotics</i>) sobre o estudo AERATOR.....	41

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Critérios do índice HACOR.....25

Tabela 2: Principais características dos diferentes métodos de SRNI.....37

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

APACHE – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

BiPAP – *Bilevel Positive Airway Pressure*

ICC – Índice de Comorbilidade de *Charlson*

CO₂ – Dióxido de Carbono

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

CPAP – *Continuous Positive Airway Pressure*

SARS-CoV-2 – Coronavírus-2

DD – Decúbito dorsal

DL – Decúbito Lateral

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DRC – Doença Renal Crónica

DV – Decúbito Ventral

RCT – *Randomized Controlled Trial*

EAP – Edema Agudo do Pulmão

ECMO – *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

EPI – Equipamento de Proteção Individual

EUA – Estados Unidos da América

FiO₂ – Fração Inspirada de Oxigénio

FR – Frequência Respiratória

IC – Insuficiência Cardíaca

IOT – Intubação Orotraqueal

IRA – Insuficiência Respiratória Aguda

O₂ – Oxigénio

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONAF – Oxigénio Nasal de Alto Fluxo

PEEP – *Positive End Expiratory Pressure*

PaCO₂ – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono

PaO₂ – Pressão Parcial de Oxigénio

PS – Profissionais de Saúde

SAPS – *Simplified Acute Physiology Score*

SatO₂ – Saturação de Oxigénio

SDRA – Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda

SILI – *Self Inflicted Lung Injury*

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*

SRNI – Suporte Respiratório Não Invasivo

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

UCIM – Unidade de Cuidados Intermédios

VI – Ventilação Invasiva

VILI – *Ventilator-Induced Lung Injury*

VNI – Ventilação Não Invasiva

RESUMO

Na China, no final do ano de 2019 começaram a surgir os primeiros casos de infecção pelo coronavírus-2 (SARS-CoV-2) e rapidamente foi declarada uma pandemia global designada por *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19).

A COVID-19 tem um amplo espectro de manifestações clínicas, sendo a mais relevante a insuficiência respiratória aguda (IRA) hipoxêmica grave.

Numa fase muito precoce da pandemia, estes doentes eram tratados com recurso a intubação orotraqueal (IOT) e ventilação invasiva (VI), de forma a evitar uma lesão pulmonar em progressão. No entanto, a escassez de recursos hospitalares, as complicações associadas e as altas taxas de mortalidade, conduziram à exploração de métodos de suporte respiratório não invasivo (SRNI). Estes métodos celeremente se converteram em terapêuticas de primeira linha pelos excelentes resultados que demonstraram na diminuição da necessidade de IOT e na melhoria da sobrevida dos doentes.

As modalidades de SRNI mais utilizadas no tratamento da IRA grave em doentes COVID-19 são o oxigénio nasal de alto fluxo (ONAF) e a ventilação não invasiva (VNI), nomeadamente através de pressão positiva contínua (CPAP) ou binível (BiPAP). Foi, também, reexplorado o posicionamento do doente acordado com respiração espontânea em decúbito ventral (DV) como adjuvante das técnicas anteriores, devido aos seus efeitos ventilatórios benéficos.

Esta revisão fornece uma visão geral dos aspetos mais atuais sobre o ONAF, a VNI e o posicionamento do doente em DV, nomeadamente as suas vantagens e desvantagens, complicações e algumas sugestões mais consensuais de abordagem padrão ao doente com IRA grave secundária à COVID-19. Faz o paralelismo entre o ONAF e a VNI, assim como entre o SRNI e a VI, de forma a facilitar a compreensão das indicações de cada uma das diferentes modalidades terapêuticas. Por fim, fornece informações adicionais relativas aos cuidados a ter para evitar o contágio e a disseminação da infeção aquando da aplicação destas técnicas.

Palavras-chave: COVID-19, INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE, OXIGÉNIO NASAL DE ALTO FLUXO, VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA, DECÚBITO VENTRAL.

ABSTRACT

The first cases of coronavirus (SARS-CoV-2) infection occurred at the end of 2019 in China, and it was quickly declared as global pandemic named Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

COVID-19 has a vast spectrum of clinical manifestations, the most relevant being severe acute hypoxic respiratory failure.

At an early stage of the pandemic, patients were treated using endotracheal intubation and invasive ventilation in order to prevent the progression of lung injury. However, the lack of hospital resources, the complications of invasive ventilation and the high mortality rates led to the use of methods of non-invasive respiratory support. These techniques quickly became first choice therapies due to their excellent results in reducing the need for intubation and improving patients' survival.

The non-invasive respiratory support methods most commonly used in severe acute hypoxic respiratory failure for COVID-19 patients are high-flow nasal cannula therapy and non-invasive ventilation through continuous or bilevel positive airway pressure (CPAP/BiPAP). Awake prone positioning in spontaneously breathing patients was also explored as an adjuvant technique due to its beneficial ventilatory effects.

This review gives an overview of the current aspects of high-flow nasal cannula therapy, non-invasive ventilation and awake prone positioning namely its advantages and disadvantages, its complications and some suggestions of standard guidelines for the treatment of severe acute hypoxic respiratory failure in COVID-19 patients. It also addresses the comparison between high-flow nasal cannula therapy and non-invasive ventilation as well as non-invasive respiratory support and invasive ventilation so as to get a better understanding of the indications for each therapeutic method. Finally, it provides additional information regarding the precautions to be taken in order to avoid the spread of infection when applying these techniques.

keywords: COVID-19, SEVERE ACUTE RESPIRATORY FAILURE, HIGH-FLOW NASAL CANNULA OXYGEN THERAPY, NON-INVASIVE VENTILATION, AWAKE PRONE POSITIONING.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, começaram a surgir os primeiros casos de infecção pelo coronavírus-2 (SARS-CoV-2), resultando, 3 meses depois, na declaração de uma pandemia denominada por *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). [1-27]

O SARS-CoV-2 é um agente causador de infecção respiratória e transmite-se através do contacto com aerossóis ou gotículas de secreções respiratórias por intermédio da pessoa infetada ou objetos ou superfícies contaminadas. [8,12]

Numerosas variantes deste vírus foram encontradas através do sequenciamento completo do seu genoma. As variantes *alfa*, *beta* e *delta* foram associadas a doença mais grave, pelo que resultou numa maior taxa de internamento em unidades de cuidados intensivos (UCI), enquanto, a variante *ómicron*, uma das mais recentemente descobertas, foi associada a sintomas respiratórios menos graves. [28]

A COVID-19 tem um amplo espectro de manifestações clínicas, podendo-se observar doentes assintomáticos, com sintomas ligeiros ou com quadros graves. A maioria dos infetados encontra-se no grupo das manifestações ligeiras com sintomas respiratórios autolimitados, nomeadamente com tosse, expetoração, dispneia, fadiga e febre. O SARS-CoV-2 também pode invadir o sistema nervoso central por intermédio da cavidade nasal e causar perda do olfato, do paladar e cefaleias. Os quadros mais graves podem-se caracterizar por insuficiência respiratória aguda (IRA) grave, síndrome da dificuldade respiratória aguda (SDRA) com elevado esforço respiratório e polipneia, insuficiência cardíaca (IC) e insuficiência renal (IR), podendo culminar em choque séptico, falência multiorgânica e morte. A manifestação clínica mais relevante entre os doentes COVID-19 hospitalizados, é a IRA hipoxémica grave, que pode requerer suporte respiratório adicional para além da oxigenoterapia convencional. [1,2,4,6-8,12,13,18-20,29-35]

Inicialmente, a intubação orotraqueal (IOT) e a ventilação invasiva (VI) eram as estratégias terapêuticas mais utilizadas para evitar a progressão da lesão pulmonar. No entanto, os inúmeros casos de doentes infetados e com necessidade deste tipo de estratégias desafiou seriamente os sistemas de saúde de todo o mundo e limitou numa grande escala as vagas em UCI, obrigando à exploração de métodos de suporte respiratório não invasivo (SRNI), alguns já utilizados anteriormente em condições associadas a IRA hipoxémica grave. [1,4,8,13,19,21,29,31,33,34]

Numa primeira instância, a Organização Mundial da Saúde (OMS) advertiu contra a utilização de SRNI pelo potencial risco de infecção dos profissionais de saúde (PS) através da aerossolização das partículas virais e pelo potencial risco de *Self Inflicted Lung Injury* (SILI) por hiperventilação e esforço respiratório prolongados. No entanto, não existiu uma base de evidência sólida que sustentasse esta posição, pelo que durante a primavera de 2020, o

aumento do número de casos na China, Europa e Estados Unidos da América (EUA) aliado à escassez material e de vagas em UCI, levaram à utilização massiva das técnicas de SRNI. [15,29,30]

Atualmente, as estratégias não invasivas utilizadas no tratamento dos doentes com IRA grave devido à COVID-19 são o oxigénio nasal de alto fluxo (ONAF) e a ventilação não invasiva (VNI) com pressão positiva contínua ou binível (CPAP e BiPAP). Estas modalidades terapêuticas requerem menos recursos hospitalares e menor sedação quando comparadas com a VI. Outra técnica terapêutica reexplorada para este fim foi o posicionamento do doente acordado e em respiração espontânea em decúbito ventral (DV), uma vez que reduz a falência do SRNI e a necessidade de IOT. [2,4,6,8,10,14,22,23,30,31,34,35]

A oxigenoterapia convencional consiste na administração de oxigénio (O₂) em diferentes concentrações e é a base da pirâmide terapêutica dos doentes COVID-19 com IRA. No entanto, se a hipoxémia persistir e o doente aumentar o grau de dispneia, o desconforto, a frequência e o esforço respiratórios, o SRNI ou a VI devem ser imediatamente instituídos. Se não houver indicação imediata para intubação, o próximo passo é o ONAF. O ONAF fornece um fluxo de gás humidificado e aquecido de 30-60L/min através de cânulas nasais especialmente adaptadas para reduzir o espaço morto ventilatório e fornecer uma pressão positiva dinâmica. Se ainda assim o doente mantiver sintomatologia importante, a VNI pode ser prescrita. O CPAP é aplicado através de várias interfaces, sendo as mais comumente utilizadas a máscara facial e o *helmet*. Este método de suporte respiratório tem indicação preferencial em doentes com IRA hipoxémica grave. Pelo contrário, o BiPAP tem maior aplicabilidade em doentes com IRA hipercápnica ou com insuficiência respiratória crónica agudizada, mas pode também ser usado na IRA hipoxémica grave na COVID-19. A VNI pode também ser utilizada *ab initio* no tratamento na IRA hipoxémica grave por COVID-19 ou ser uma terapêutica acompanhante do ONAF. A penúltima etapa do suporte respiratória a oferecer a estes doentes é a VI e, por fim, a última etapa disponível é a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). [2,7,9,13,28,29,31,32,34,35]

A escolha da melhor estratégia terapêutica vai depender do quadro clínico do doente, mas também da disponibilidade dos recursos hospitalares e da experiência da equipa médica responsável. Contudo, o SRNI é vantajoso, na medida em que pode ser aplicado fora do contexto da UCI, permitindo tratar um maior número de doentes em simultâneo com menor grau de vigilância e de recursos. [17,21,29]

Atualmente, na ausência de critérios para VI, os critérios mais consensuais para iniciar o SRNI são: [7,9,12]

- Critérios clínicos:
 - Taquipneia com frequência respiratória superior a 30cpm (FR>30cpm);

- Dispneia moderada a grave com sinais de esforço respiratório através da utilização dos músculos acessórios da respiração e movimento abdominal paradoxal.
- Critérios gasométricos:
 - Relação entre a pressão parcial de oxigénio e a sua fração inspirada inferior a 200mmHg ($PaO_2/FiO_2 < 200\text{mmHg}$);
 - Necessidade de uma $FiO_2 > 0,4$ para atingir uma saturação de O_2 superior a 92% ($SatO_2 > 92\%$);
 - IRA caracterizada por um $pH < 7,35$ e pressão parcial de dióxido de carbono superior a 45mmHg ($PaCO_2 > 45\text{ mmHg}$).

Nos doentes em que não se verifica nenhum dos critérios anteriores, o tratamento inicial mais indicado é a oxigenoterapia convencional. ^[7]

O objetivo principal desta tese é fazer uma revisão teórica do que foi feito até agora nos doentes COVID-19 com IRA grave relativamente à aplicação do SRNI. A utilização de uma ou mais modalidades de tratamento, as suas indicações, preditores de falha com consequente necessidade de VI ou morte, complicações, cuidados a ter para diminuir o contágio, dualidades entre as várias técnicas possíveis, mudanças na prática clínica ao longo da pandemia e algumas sugestões mais consensuais de abordagem padrão a estes doentes serão temas abordados ao longo deste trabalho.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica durante o período de junho a dezembro de 2022 usando a base de dados PubMed como principal ferramenta de procura. Esta recolha de dados baseou-se na linguagem natural e no vocabulário controlado MeSH, utilizando os termos “COVID-19”, “*Respiratory failure*”, “*Noninvasive ventilation*” ou “NIV”, “*Continuous Positive Airway Pressure*” ou “CPAP”, “*Bilevel Positive Airway Pressure*” ou “BiPAP”, “*High Flow Oxygen Therapy*” ou “HFOT”, “*High Flow Nasal Cannula*” ou “HFNC” e “*Awake Prone Positioning*” ou “*Prone Position*” ou “*Prone*”.

O número de resultados disponíveis após a pesquisa inicial foram 668. No entanto, apenas foram selecionados artigos em inglês e publicados a partir do ano 2020, uma vez que só aí é que a COVID-19 foi declarada pandemia, ficando com um total de 193 resultados. Posteriormente, foi realizada uma análise crítica e alguns artigos foram excluídos após leitura do título, do resumo ou após análise completa por não abordarem o tema do trabalho ou por repetirem informações com outros previamente selecionados, ficando sempre com os dados mais atuais. Foram também incluídos artigos retirados de referências bibliográficas mencionadas nos artigos previamente selecionados, restando 69 resultados, os quais foram revistos e utilizados como base de sustentação deste trabalho final.

Oxigênio Nasal de Alto Fluxo (ONAF)

O ONAF é uma técnica que permite a entrega de até 100% de O₂ com taxas de fluxo elevadas (geralmente 30–60L/min), proporcionando aquecimento e humidificação do gás que é fornecido por via nasal através de cânulas de alto calibre. [2,4–6,10,13,19,24–26,29–31,33–40] Este método de suporte respiratório é um sistema aberto composto por uma fonte de O₂ que controla o fluxo e a FiO₂ administrados (**Figura 1(1)**), um humidificador aquecido que permite o condicionamento do gás a uma temperatura de 37°C e umidade absoluta até 44 mg H₂O/L (**Figura 1(2)**), um circuito inspiratório aquecido através do qual chega o O₂ ao doente (**Figura 1(3)**) e uma interface específica, uma cânula nasal de alto calibre (**Figura 1 (4)**). Quando comparado com a oxigenoterapia convencional, o ONAF proporciona um maior conforto ao doente, uma vez que a primeira utiliza ar seco e frio aliviando menos eficazmente o esforço respiratório. Além disso, os equipamentos da oxigenoterapia padrão têm um fluxo de O₂ limitado a um máximo de 15L/min e a FiO₂ é muitas vezes instável. [41]

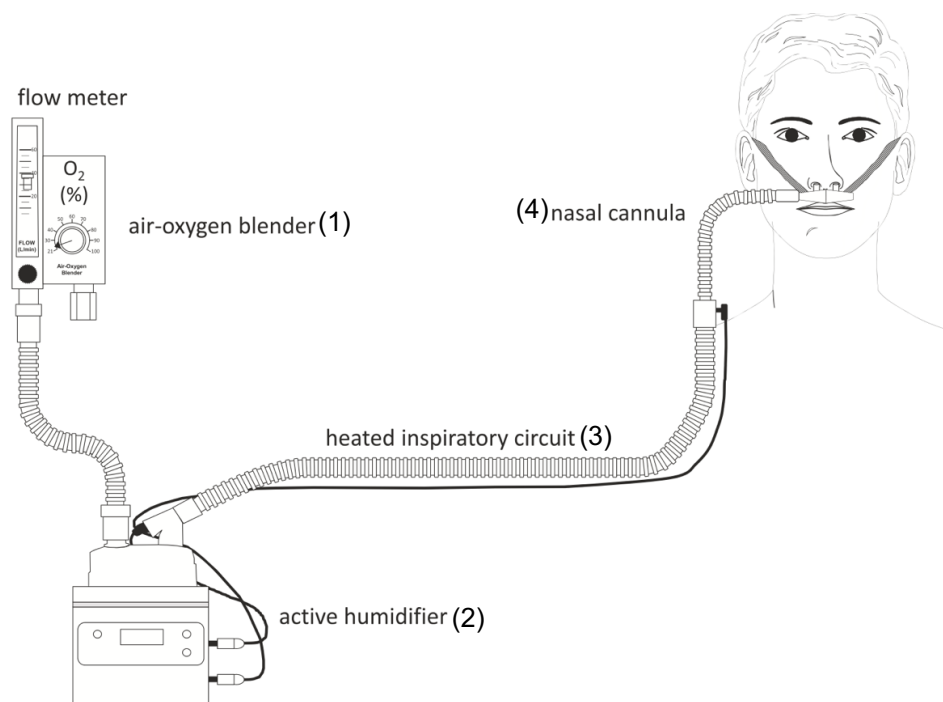


Figura 1: Principais componentes do circuito do ONAF: (1) fonte de O₂, (2) humidificador aquecido, (3) circuito inspiratório aquecido e (4) cânula nasal de alto calibre. Reproduzido de “*High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults*”. [41]

O ONAF entrega um elevado fluxo de ar diretamente à nasofaringe o que melhora a eliminação de dióxido de carbono (CO₂) e, conseqüentemente, a oxigenação do doente. É capaz de fornecer baixos níveis de pressão positiva na via aérea, possibilitando uma atenuação da resistência inspiratória com redução do trabalho respiratório e do espaço morto, contribuindo para uma melhoria da condutância e da complacência pulmonar. Há também um

aumento do conteúdo de água nas secreções, facilitando a sua remoção. Além disso, os doentes relataram um baixo desconforto relacionado ao dispositivo, dado tratar-se de um sistema aberto vai reduzir a incidência de úlceras e lesões cutâneas normalmente associadas à máscara facial de VNI, permitindo falar, tossir, comer e beber, o que se torna mais confortável para o doente, principalmente quando usado por longos períodos. Contudo, é importante referir que o consumo de O₂ através desta técnica pode tornar-se bastante elevado quando utilizado de forma massiva e acarretar maior risco de esgotamento do O₂ hospitalar. [2,4–6,10,13,19,24,25,29–31,33,36,40,41]

Antes do surgimento da COVID-19, o ONAF já era utilizado na IRA grave. O primeiro ensaio clínico randomizado (RCT) realizado neste contexto utilizou 310 doentes com IRA hipoxémica grave devido a diversas patologias e comparou os resultados do tratamento com ONAF e com oxigenoterapia convencional. Este RCT concluiu que a primeira técnica se associou a uma diminuição da taxa de mortalidade dos doentes a ela submetidos (12% vs. 23%). [42] Uma meta-análise posterior que incluiu 3804 doentes também com IRA hipoxémica grave demonstrou que o ONAF, além de diminuir a taxa de mortalidade, associou-se a um menor risco de IOT e de progressão para VI quando comparado com a oxigenoterapia padrão. [43]

Com o aparecimento da COVID-19 e a enorme pressão nos sistemas de saúde, nomeadamente nas UCI, rapidamente o uso do ONAF entrou em crescendo. Alguns artigos com sugestões de abordagem ao doente com IRA grave secundária à COVID-19 recomendam a utilização do ONAF como uma terapia de primeira linha, especialmente nos casos em que os recursos hospitalares são limitados. Apenas nos casos em que não se verifica uma melhoria clínica ou gasométrica com esta técnica é que está indicada a progressão para VNI ou, se necessário, VI. [14,20,25,34,39,44]

Com alguns resultados divergentes daquilo que foi concluído nos primeiros RCT realizados em doentes com IRA grave antes da eclosão da pandemia, começaram a surgir novos estudos baseados em doentes COVID-19, ainda assim, com resultados excelentes. Um desses estudos, que incluiu 2093 infetados, não pareceu encontrar diferenças significativas relativamente à mortalidade dos doentes tratados com ONAF e oxigenoterapia convencional. Todavia, o mesmo trabalho corroborou os estudos pré-pandémicos na demonstração da diminuição significativa da necessidade de IOT no grupo submetido a ONAF. [30] Da mesma forma, várias outros estudos e meta-análises fundamentaram essa diminuição da necessidade de progressão para VI nos doentes COVID-19 com IRA grave quando tratados com ONAF. [24]

Um outro trabalho comparou o ONAF com outros métodos de SRNI em doentes cuja VI tinha sido removida recentemente e concluiu também que o ONAF diminui a taxa de re-

intubação nos doentes com IRA grave devido à COVID-19, mas, ainda assim, não teve efeito nem na mortalidade, nem no tempo de internamento em UCI. ^[30]

Um estudo realizado em doentes COVID-19 com IRA grave tratados com ONAF demonstrou que esta terapêutica apresentou maior taxa de insucesso quando os doentes tinham uma PaO₂/FiO₂ significativamente mais baixa à admissão hospitalar. Estes resultados levaram à conclusão de que valores de PaO₂/FiO₂<200mmHg são mais associados à falência desta técnica. ^[30] Contudo, o índice ROX, permite detetar precocemente o insucesso desta modalidade terapêutica. O índice ROX é definido como a razão entre a SatO₂/FiO₂ e a FR e tem sido frequentemente utilizado como instrumento preditor da falência do ONAF em doentes COVID-19. Este índice permite, desde cedo, sinalizar os casos mais severos e prever atempadamente a necessidade de VI. ^[25,28,30,35,39,40,45] Num estudo recente foi demonstrado que um índice ROX igual ou superior a 4,88 após 2, 6 e 12h do início do tratamento com ONAF indicou uma menor necessidade de IOT, sugerindo eficácia deste método (**Figura 2**). Pelo contrário, um índice ROX inferior a 2,85, 3,47 e 3,85 após 2, 6 e 12h, respetivamente, representou uma maior probabilidade de falência do ONAF e necessidade de IOT e VI (**Figura 2**). Um índice ROX entre os pontos de corte citados, sugere o aumento do nível de ONAF com reavaliação após 30 minutos. ^[40] De acordo com uma meta-análise recente, um índice ROX<4,88 dentro das primeiras 24h após a admissão hospitalar pode prever a falha do ONAF com uma sensibilidade de 70% e especificidade de 79%. ^[30] Outro estudo realizado recentemente comparou a capacidade preditiva da falência do SRNI entre o índice de comorbilidade de *Charlson* (ICC) e o índice ROX e observaram que o ICC, mais à frente explorado, teve uma maior especificidade nas primeiras 24h. Ou seja, recomenda-se que também o ICC seja empregue nos protocolos de reavaliação dos doentes COVID-19 com IRA grave nas primeiras 24h de tratamento com ONAF para prevenir uma evolução desfavorável desta técnica. ^[28]

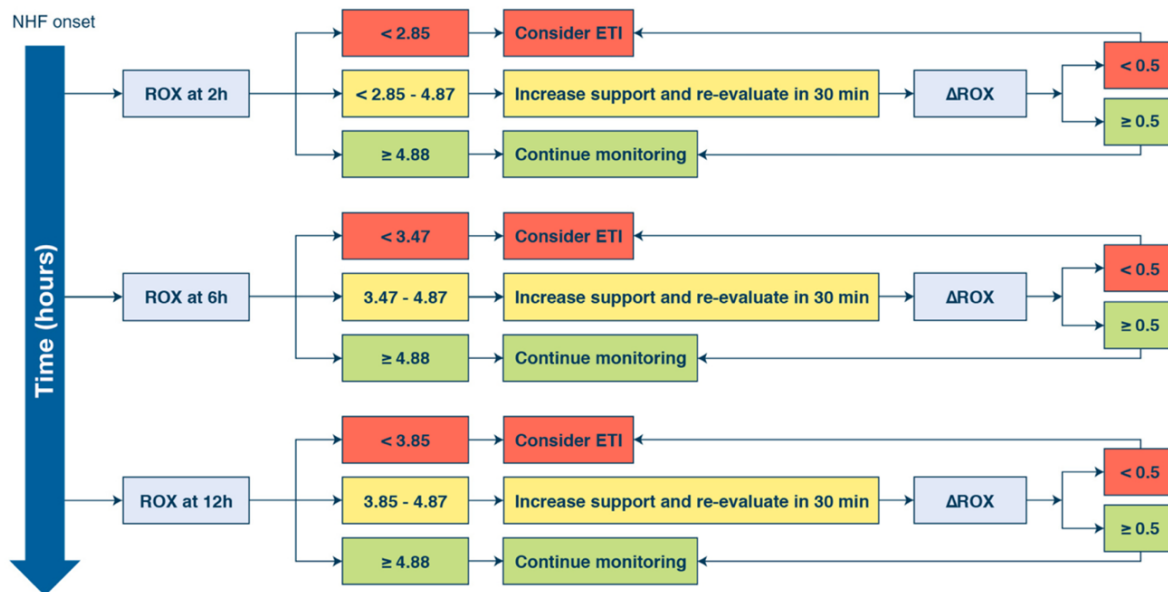


Figura 2: Algoritmo de decisão terapêutica com base no índice ROX. ETI: *Endotracheal Intubation*. Reproduzido do artigo: “Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure”. [40]

Em 2015, *Ischaki et al.* propuseram um algoritmo de abordagem terapêutica com ONAF em doentes com IRA hipoxêmica (**Figura 3**) utilizado por vários centros hospitalares desde então. [26] Embora este algoritmo não tenha sido direcionado a doentes COVID-19, devido à falta de diretrizes durante a pandemia e com o número crescente de doentes graves, foi também aplicado neste contexto. Mediante um doente com IRA hipoxêmica, os autores sugerem, em primeira instância, verificar se existem critérios para VI. Se estes se verificarem, a IOT deve ser realizada e o ONAF pode ser usado para pré-oxigenação ou oxigenação durante a laringoscopia nas suas configurações máximas (fluxo 60L/min e FiO₂ a 100%). Se, pelo contrário, não houver critérios para VI, sugere-se a aplicação do ONAF. O fluxo de O₂ inicial ideal difere entre os estudos, alguns autores propõem valores mais baixos (35–40 L/min) pela melhor tolerância do doente, porém os autores deste algoritmo sugerem um fluxo inicial máximo (60 L/min) para aliviar rapidamente a dispneia e evitar a exaustão muscular. Dentro de 1–2h após o início do ONAF, devem ser avaliados alguns parâmetros respiratórios de forma a compreender a eficácia da técnica, nomeadamente critérios clínicos (dispneia moderada a grave, utilização de músculos acessórios da respiração, movimento abdominal paradoxal e taquipneia com FR>30cpm) e gasométricos (PaO₂/FiO₂<200mmHg, necessidade de FiO₂>0,4 para SatO₂>92% e IRA com pH<7,35 e PaCO₂>45 mmHg). A presença de um destes critérios identifica doentes que não respondem a este método terapêutico e considera-se a aplicação de um curto teste com VNI antes de avançar para VI. Se nenhum dos parâmetros respiratórios estiver presente, o ONAF pode ser continuado e as configurações iniciais devem ser tituladas com base na FR, SatO₂, conforto e tolerância do doente, podendo o fluxo de O₂ ser diminuído (5–10L/min de cada vez) em intervalos de 1–

2h. Por outro lado, se a SatO₂ desejável não for alcançada, é preferível aumentar o fluxo à FiO₂, uma vez que taxas de fluxo mais elevadas recrutam mais unidades alveolares. Se o doente não melhorar em 48h, considera-se falência do ONAF e a IOT deve ser realizada o mais rapidamente possível. Se, por outro lado, os parâmetros clínicos e gasométricos forem gradualmente melhorando, a FiO₂ deve ser reduzida primeiro para 40–50%, seguindo-se a redução do fluxo (5–10 L/min de cada vez). Quando o doente estiver estável por 1–2h com FiO₂ 40% e fluxo < 15 L/min, o ONAF deve ser interrompido e iniciada oxigenoterapia convencional. [26]

Em suma, o ONAF é uma ferramenta viável na correção da hipoxémia e no alívio do esforço respiratório em doentes COVID-19 com IRA grave que não respondem eficazmente à oxigenoterapia convencional. Numa grande percentagem de trabalhos, embora sem significado estatístico, verifica-se uma diminuição da taxa de mortalidade em doentes tratados com ONAF em comparação com a oxigenoterapia padrão. Pelo contrário, praticamente todos os estudos comprovaram de forma estatisticamente significativa a associação entre o ONAF e a diminuição da necessidade de IOT e VI. Nos casos em que é mais provável existir uma falência desta técnica, o índice ROX consegue sinalizar precocemente os doentes mais severos para que lhes sejam aplicadas outras estratégias de suporte respiratório mais eficazes. Por isso, e devido à sua simplicidade, eficácia e conforto, o ONAF tem sido cada vez mais utilizado no tratamento de doentes com IRA hipoxémica secundária à COVID-19.

[4,14,25,28,30,34]

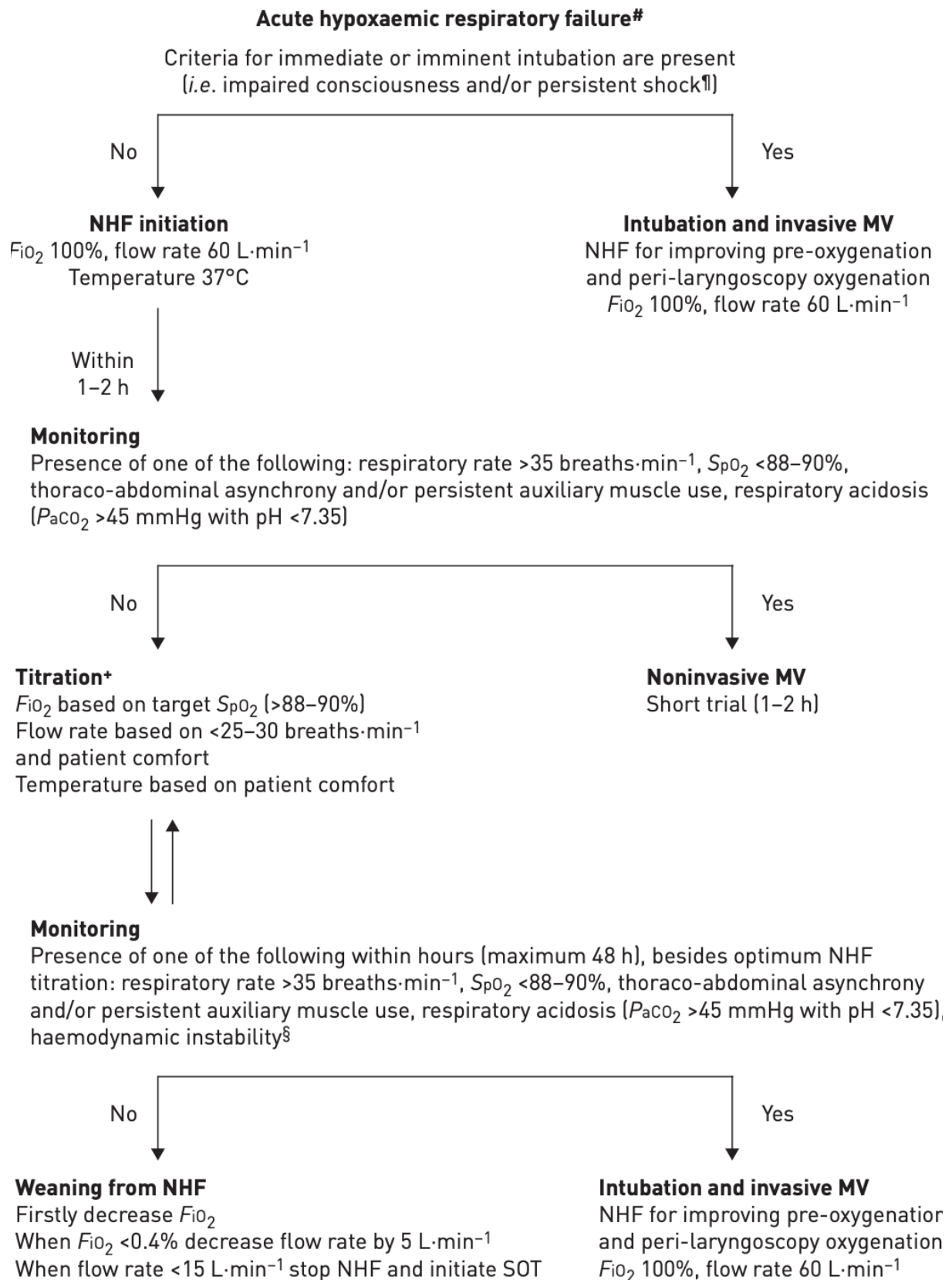


Figura 3: Algoritmo para a utilização do ONAF em doentes com IRA hipoxémica grave: NHF – Nasal High Flow, MV – Mecanic Ventilation, SOT: Standard Oxygen Treatment. Reproduzido do artigo: “Nasal high flow therapy: A novel treatment rather than a more expensive oxygen device”. [26]

Ventilação Não Invasiva (VNI)

A VNI é uma modalidade de SRNI que aplica técnicas de ventilação mecânica capazes de produzir uma pressão positiva na via aérea que pode ser contínua (CPAP) ou binível (BIPAP), por intermédio de uma interface externa, sem necessidade de uma via endotraqueal invasiva. Existem várias possibilidades de interface, porém as mais utilizadas na COVID-19 são o *helmet* e a máscara facial. Ambas demonstraram ser seguras e eficazes, embora alguns estudos relatem uma superioridade do *helmet* pelo melhor controlo das fugas de ar, maior tolerabilidade e maior probabilidade de atingir níveis de pressão expiratória final positiva (PEEP) mais eficazes. Embora, o *helmet* tenha uma percentagem de utilização europeia relativamente baixa, tem sido amplamente utilizado na Itália com excelentes resultados publicados, o que atraiu a atenção das equipas médicas pelo mundo. ^[3,9–11,17–20,24,30–32,34,46,47] Esta interface utiliza um capacete de plástico transparente que não contacta com a face do doente e é selado em redor do seu pescoço (**Figura 4 (1)**). É preso a este através de braçadeiras acolchoadas em torno das suas axilas (**Figura 4 (2)**) e para garantir uma vedação firme e confortável, o tamanho do *helmet* é selecionado com base no perímetro do pescoço do doente. O *helmet* pode ser ligado a um ventilador (**Figura 4 (3)**) através de um circuito de respiração convencional, fornecendo um fluxo inspiratório e outro expiratório (**Figura 4 (4 e 5)**). No entanto, dada a massiva requisição de ventiladores em UCI para doentes COVID-19 com necessidade de VI, durante o período pandémico, a VNI com *helmet* foi mais comumente aplicada por válvulas de CPAP ligadas a geradores de fluxo ou com fluxo dependente das rampas de O₂ disponível na cabeceira do doente. Por outro lado, a VNI através de máscara facial pode ser utilizada com recurso a ventiladores de VNI. O *helmet* contém também portas de entrada para dispositivos que sejam necessários, por exemplo, sonda nasogástrica (**Figura 4 (6)**) e, de forma a reduzir o ruído gerado pela alta taxa de fluxo, pode ser utilizado um filtro na extremidade do ramo inspiratório próximo ao ouvido do doente (**Figura 4 (7)**). Alguns ventiladores possuem ainda um humidificador aquecido integrado e conectado ao ramo inspiratório (**Figura 4 (8)**). ^[47]

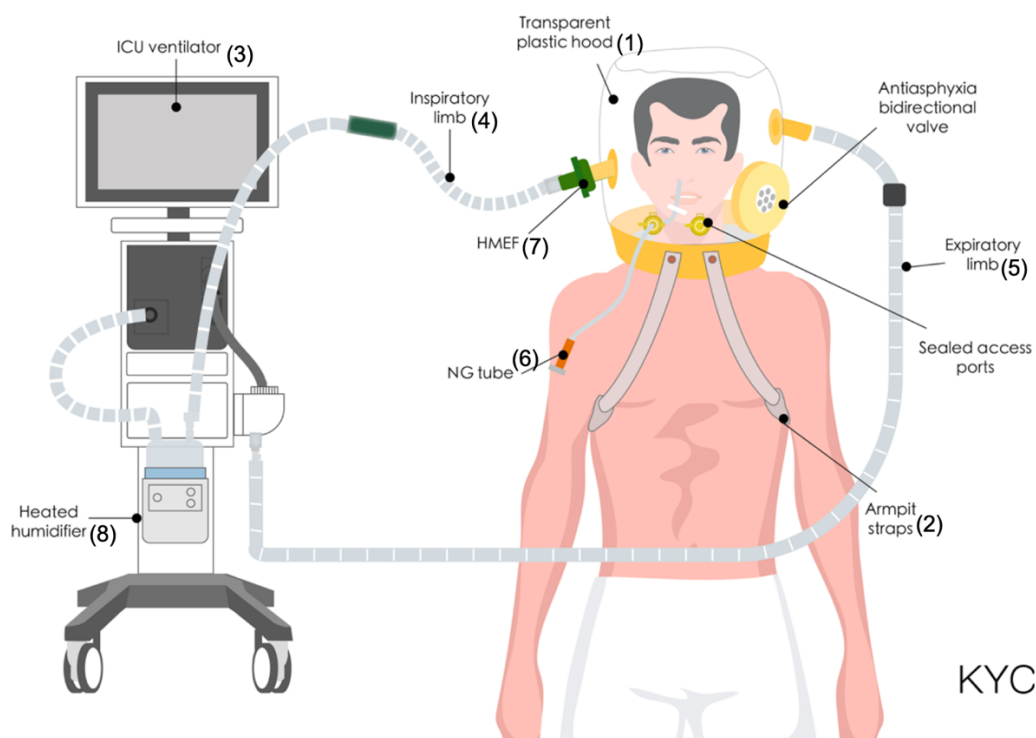


Figura 4: Principais componentes do CPAP com *helmet*: (1) capacete, (2) braçadeiras axilares, (3) ventilador, (4) ramo inspiratório, (5) ramo expiratório, (6) Sonda nasogástrica, (7) filtro sonoro e (8) humidificador aquecido. Reproduzido do artigo: “Role of helmet ventilation during the 2019 coronavirus disease pandemic”. [47]

A utilização da VNI proporciona um maior apoio ao sistema respiratório, uma vez que utiliza pressões positivas com um efeito PEEP mais eficaz, melhorando as trocas gasosas e aumentando a capacidade residual funcional. Há uma redução do espaço morto ventilatório e um resgate de alvéolos pulmonares colapsados, sobretudo em regiões dependentes, promovendo rácios ventilação-perfusão mais equilibrados e maior distribuição do fluido pulmonar extravascular. Por estes motivos, esta modalidade terapêutica está associada a uma diminuição do trabalho respiratório e da fadiga muscular, pelo que reduz a dispneia, a FR e o risco de SILI. Por outro lado, de modo a minimizar as fugas de ar e maximizar a oxigenação, as interfaces devem ser ajustadas de uma forma rigorosa à face do doente. A claustrofobia, dor, desconforto e agitação possivelmente associadas às interfaces são algumas das desvantagens da utilização desta técnica. Nos doentes agitados considera-se, muitas vezes, recorrer a sedação. A escolha dos fármacos sedativos deve ser ponderada, uma vez que afetam clinicamente o doente, principalmente ao nível do drive respiratório, deprimindo o seu impulso. Ou seja, a sedação deve ser administrada em doentes com ambientes controlados e na presença de equipas médicas experientes na monitorização destes quadros e no manejo da via aérea em situações de emergência. [3,9–11,17–20,24,30–32,46,48]

Na era pré-COVID-19, a VNI já era utilizada como tratamento de primeira linha na IRA grave devido ao edema agudo do pulmão (EAP) e na insuficiência respiratória hipercápnica grave nas exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).^[49] Duas meta-análises compararam o tratamento com VNI através de máscara facial com a oxigenoterapia convencional e demonstraram que a VNI reduziu significativamente a mortalidade e a taxa de IOT nos doentes com insuficiência respiratória grave tanto por exacerbações da DPOC como por EAP.^[8,24] Um estudo pré-pandêmico que incluiu 3804 doentes com IRA grave devido a diversas patologias não-COVID-19 comparou a VNI com a oxigenoterapia convencional e demonstrou riscos significativamente menores da necessidade de IOT e de mortalidade em doentes tratados com VNI. Além disso, nesse grupo existiram também melhorias ao nível da PaO₂/FiO₂ e da PaCO₂, constatando um apoio efetivo desta modalidade ao sistema respiratório.^[43]

Com o surgimento da COVID-19 e a exponencial sobrecarga dos sistemas de saúde pelo aumento do número de casos graves, a VNI, tal como o ONAF, foi cada vez mais utilizada no tratamento da IRA grave. Neste contexto, foram surgindo vários estudos com doentes COVID-19 tratados com esta técnica.^[3,10,14,17,18,20,24,30-32,46] Um dos estudos, efetuado por *Oranger et al.*, comparou doentes que precisaram de oxigenoterapia convencional para manter SatO₂>90% com doentes clinicamente semelhantes em que foi aplicado CPAP. Neste último grupo submetido a CPAP, verificou-se uma redução significativa da necessidade de IOT e um aumento no número de dias livres de VI nos doentes que avançaram na pirâmide terapêutica, ou seja, mesmo nos indivíduos com indicação para IOT e VI, houve um menor período sob o efeito desse método, diminuindo os efeitos adversos associados à VI.^[44] Recentemente, *Grieco et al.* concluíram que as taxas de mortalidade entre os doentes COVID-19 com IRA grave tratados com ONAF e CPAP são comparáveis. No entanto, quando comparados com a oxigenoterapia padrão, o grupo tratado com VNI teve uma taxa de mortalidade menor, estatisticamente significativa.^[20]

Um estudo efetuado por *Menzella et al.* em doentes que necessitaram de VNI para a IRA grave secundária à COVID-19 concluiu que esta técnica foi bem-sucedida em 48,1% dos infetados e 25,3% deles necessitaram de VI. Estes autores concluíram que a VNI pode ser aplicada com segurança e a VI pode ser evitada em, aproximadamente, 50% dos casos.^[21] Num estudo posterior, os autores relataram que a frequência cardíaca, a acidose (pH na gasometria), o grau de consciência (escala de coma de Glasgow), a oxigenação e a FR do doente (**Tabela 1**) após 1h do início da terapêutica com VNI foram fatores de risco independentes para a falência desta modalidade terapêutica.^[50] O índice HACOR, que integra os parâmetros acima inumerados, pode ser facilmente obtido à cabeceira do doente e varia entre 0-25 com valores mais altos a serem associados a uma maior probabilidade de falha. Um HACOR>5 após 1h de VNI já é o suficiente para ser considerado um preditor de falha e

implicar uma IOT e VI. Há evidências de que o índice ROX também possa ser utilizado para prever o insucesso da VNI, porém a sua grande utilidade é no ONAF. [9,21,30,50,51]

Tabela 1: Critérios do índice HACOR: HR – *Heart Rate*, RR – *Respiratory Rate*. Reproduzido do artigo: “Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Caused by the Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Practical Comprehensive Literature Review”. [51]

Variable	Value	Score
HR	≤ 120	0
	≥ 121	1
pH	≥ 7.35	0
	7.30-7.34	2
	7.25-7.29	3
	< 7.25	4
Glasgow	15	0
	13-14	2
	11-12	5
	≤ 10	10
PaO₂/FiO₂	>201	0
	176-200	2
	151-175	3
	126-150	4
	101-125	5
	≤ 100	6
RR	≤ 30	0
	31-35	1
	36-40	2
	41-45	3
	≥ 46	4

Devido à falta de diretrizes sobre como lidar com um grande número de doentes COVID-19 num curto espaço de tempo, um departamento de emergência no norte da Itália propôs uma abordagem padrão para uma correta administração da VNI (**Figura 5**). [3] O primeiro passo é a administração de 5L/min de O₂ convencional durante 10-15 minutos e se, no final desse período, o doente não atingir os objetivos de SatO₂>94% e FR<25cpm propõe-se avançar imediatamente para VNI, nomeadamente CPAP através de *helmet*. Neste protocolo, o CPAP utiliza uma PEEP de 7,5cmH₂O, que deve ser reavaliada a cada 30 minutos até às 2h, aumentando-a gradualmente (2,5cmH₂O de cada vez) até um máximo de 12,5cmH₂O para atingir os objetivos propostos anteriormente. De uma forma mais direcionada, em doentes hipercápnicos (PaCO₂>45 mmHg) ou com DPOC, o tratamento oferecido é o BiPAP. Esta modalidade utiliza uma pressão de suporte ventilatório de 5cmH₂O e uma PEEP entre 5-10cmH₂O por um período experimental de 1h, com reavaliação aos 30 minutos. No caso de existir uma melhoria clínica, o CPAP/BiPAP é continuado e pode ser alternando com o ONAF. Pelo contrário, se o doente não demonstrar uma melhoria da

sintomatologia, avança para VI ou para tratamento paliativo se não tiver condições para intubação. [3]

Posteriormente, *Radovanovic et al.* propuseram um protocolo em tudo semelhante ao apresentado acima, porém como único critério para iniciar VNI uma $PaO_2/FiO_2 < 250 \text{ mmHg}$, independentemente da FR e da $SatO_2$. [18]

Em suma, os estudos realizados no âmbito desta técnica de SRNI têm demonstrado uma superioridade da VNI em relação à oxigenoterapia convencional, sendo o CPAP a técnica mais estudada. Esta modalidade terapêutica diminuiu significativamente a necessidade de IOT, a duração da VI quando esta foi necessária e a taxa de mortalidade dos doentes COVID-19 com IRA grave. Nos casos em que era mais provável uma falência da VNI, utilizou-se o índice HACOR para sinalizar desde cedo os casos mais severos para que sejam encaminhadas para outras estratégias de suporte respiratório mais eficazes. No entanto, a escolha da VNI como terapêutica inicial depende do quadro clínico do doente, da sua tolerância e recetividade a este método, da disponibilidade hospitalar e, principalmente, da experiência das equipas médicas responsáveis. [3,10,14,17,18,20,24,30-32,46]

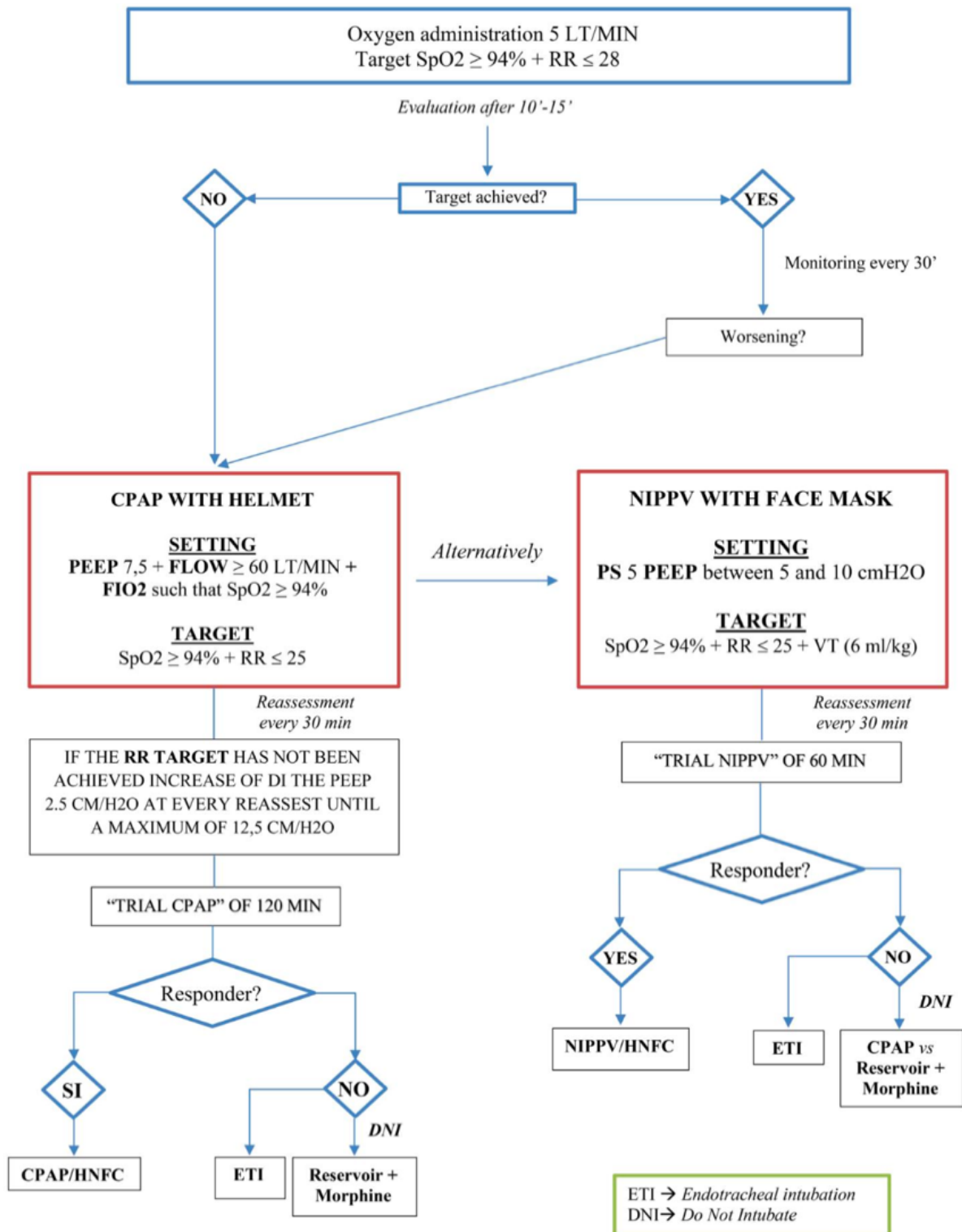


Figura 5: Abordagem inicial com VNI de doentes com IRA hipoxémica grave secundária à COVID-19: CPAP – Continuous Positive Airway Pressure, DNI – Do Not Intubate, ETI – Endotracheal Intubation, HNFC – High Nasal Flow Cannula, NIPPV - Non-Invasive Positive Pressure, PEEP – Positive End Expiratory Pressure, PS – Pressure Support, RR – Respiratory Rate, Ventilation, VT – Volume Tidal. Reproduzido do artigo: “Flowchart for non-invasive ventilation support in COVID-19 patients from a northern Italy Emergency Department”. [3]

Decúbito Ventral (DV)

A colocação do doente hipoxémico em DV é extremamente vantajosa, na medida em que promove alguns dos efeitos fisiológicos benéficos para o tratamento da IRA grave secundária à COVID-19 com um baixo risco associado e uma relativa facilidade de implementação. Entre os efeitos benéficos destacam-se a redução do gradiente de pressão pleural de regiões não dependentes para regiões dependentes, o recrutamento de regiões dorsais do pulmão com reabertura dos alvéolos pulmonares colapsados, contribuindo para uma redistribuição da perfusão pulmonar e melhoria da relação ventilação-perfusão. Existe também uma maior facilidade na eliminação das secreções da via aérea, devido ao efeito da gravidade e há uma recuperação da função cardíaca direita. Em suma, o DV promove o aumento da oxigenação e redução a taxa de IOT em doentes submetidos a SRNI e da taxa de mortalidade nos doentes com VI. ^[2,14,22,23,25] A lógica do uso do DV em doentes intubados e não intubados tem objetivos ligeiramente diferentes. Além dos benefícios descritos, o DV aplicado em doentes com VI previne também o risco de *ventilation inflicted lung injury* (VILI) e diminui a taxa de mortalidade. Nos doentes não intubados sob SRNI, os objetivos deste posicionamento são evitar a necessidade de IOT e diminuir a sobrelotação das UCI. ^[2]

Anteriormente ao aparecimento da COVID-19, vários estudos realizados em doentes com SDRA demonstraram que o uso precoce do DV combinado com métodos de suporte respiratório, supervisionados por equipas médicas experientes, proporcionaram um sinergismo ventilatório com conseqüente melhoria na oxigenação e na sobrevivência dos doentes. ^[2,8,11,22]

Posto isto, numa fase relativamente precoce da pandemia, vários centros hospitalares começaram a equacionar a possibilidade de implementar protocolos de pronação nos doentes acordados sob SRNI por IRA grave secundária à COVID-19. ^[2,14,22,23]

De acordo com um artigo publicado recentemente, 1121 indivíduos com COVID-19 receberam tratamento com oxigenoterapia convencional e compararam-se os subgrupos em que os doentes permaneceram em supinação com os que fizeram protocolos de pronação. Neste estudo concluiu-se que 61,4% (N=688) dos doentes não obtiveram melhores resultados na diminuição da necessidade de IOT quando comparados com doentes que permaneceram em decúbito dorsal (DD). Esta aparente falta de eficácia nos doentes com sintomas ligeiros pode estar relacionada com uma menor necessidade de monitorização destes por parte dos PS, o que diminui o rigor do protocolo. ^[23] Em consonância com esta hipótese, os doentes com IRA grave com necessidade de suporte respiratório avançado e maior probabilidade de progredir para VI obtiveram resultados significativamente favoráveis com o DV na redução da necessidade de IOT. No entanto, mesmo em UCI, a adesão do doente à posição de pronação foi muito variável (entre 1–2h/dia a 8–10h/dia), podendo apenas aferir dos estudos realizados

que períodos mais prolongados em DV estão associados a um maior sucesso terapêutico. [2,23,30] Num outro estudo, a duração considerada ideal para reduzir significativamente a taxa de IOT nos doentes com IRA grave por COVID-19 foi superior a 8h/dia. [52] Contudo, este intervalo de tempo proposto não foi alcançado em muitos dos estudos que se sucederam devido à baixa adesão dos doentes pela intolerância e desconforto inerente a esta posição. [2] Relativamente ao efeito do DV na redução da mortalidade, os resultados de alguns RCT analisados foram controversos, porém vários estudos observacionais aferiram uma redução estatisticamente significativa no número de óbitos nos doentes COVID-19. [2,23,30]

Dada a intolerância e o desconforto a longos períodos em DV sugeriu-se um protocolo de reposicionamento. A constante mudança de posição do doente pode também melhorar o seu *status* respiratório e evitar a permanência em pronação por períodos prolongados. Este protocolo recomenda que os doentes mudem de posição a cada 30-120 minutos (alternando decúbito lateral (DL) direito, DV, DL esquerdo, DD, sentado, ereto, etc). Durante e imediatamente após cada mudança de posição, o suprimento de O₂ deve ser verificado e é sempre importante garantir que o doente exerce o mínimo de esforço possível, assegurando o conforto com o uso de almofadas de forma a encontrar uma posição estável, reduzir a dispneia e diminuir gasto energético. [11]

As principais complicações desta estratégia são as úlceras de pressão, o deslocamento do dispositivo de SRNI durante o reposicionamento e, em menor escala, a instabilidade hemodinâmica. Não obstante, os estudos realizados neste âmbito demonstraram que não existe um aumento da incidência de eventos adversos no grupo de doentes tratados com este método, comparados com aqueles não submetidos a protocolos de pronação. [2]

Assim, concluímos que o DV reduziu significativamente a necessidade de IOT em doentes COVID-19 não intubados, em particular nos doentes acordados e em respiração espontânea tratados com ONAF ou VNI desde que supervisionados por equipas médicas experientes e em ambientes controlados. Todavia, devem ser reunidos esforços para melhorar a adesão e o conforto do doente, para que melhores tempos de cumprimento dos protocolos sejam atingidos. Estudos futuros precisam de documentar com precisão a duração de um posicionamento eficaz e clarificar os benefícios deste na mortalidade. [2,8,11,14,22,23,25,30,52]

Oxigénio Nasal de Alto Fluxo (ONAF) vs. Ventilação Não Invasiva (VNI)

Conforme referido anteriormente, a escolha de qualquer modalidade em particular de SRNI fica, muitas vezes, a critério do médico responsável e dos recursos hospitalares disponíveis. A experiência da equipa médica e do local onde é aplicada a técnica de SRNI são fatores muito importantes para alcançar melhores taxas de sucesso. Considerando a complexidade das técnicas de SRNI e dos doentes elegíveis às mesmas, foi necessária a criação de um local de ligação entre a UCI e a enfermaria convencional, nomeadamente uma unidade de cuidados intermédios (UCIM) com equipas médicas experientes no manuseamento das diferentes técnicas de suporte respiratório avançado. A UCIM destina-se a doentes graves não adequados a enfermarias, que necessitam de cuidados respiratórios especializados e monitorização cardiorrespiratória contínua, mas que requerem menos recursos do que os que lhes são oferecidos em UCI. Estas estruturas permitem uma maior capacidade da equipa médica em ajustar a terapêutica, nomeadamente a nível da otimização das configurações dos dispositivos, reduzindo a mortalidade em enfermarias e aumentando as vagas em UCI. Além disso, equipas médicas experientes ajudam no incentivo verbal ao doente, na melhor utilização de sedativos/ansiolíticos e numa melhor higienização do sono. Os limites de progressão da oxigenoterapia convencional para ONAF ou VNI diferem muito entre países, centros, médicos e ao longo do tempo. Nalguns casos, a utilização de SRNI representa o teto de tratamento seja por características inerentes ao próprio doente, principalmente co-morbilidades, seja por limitações hospitalares. ^[4,29,53]

Posto isto, e já referido anteriormente, algumas modalidades de SRNI são mais frequentemente usadas em indicações mais específicas. Isto é, o ONAF e o CPAP são muitas vezes utilizados em situações de IRA hipoxémica grave, sendo o CPAP salvaguardado para doença mais severa, enquanto o BiPAP é mais usado em situações de IRA hipercápnica, porém pode também ser aplicado em contexto de hipoxémia. Todavia, os dispositivos podem ser usados de maneira complementar, escalando para VNI se o ONAF se mostrar inadequada ou revertendo para ONAF se os doentes tiverem respostas favoráveis à VNI ou de forma complementar alternando períodos de VNI com ONAF. Esta alternância entre as diferentes técnicas de SRNI demonstrou ser particularmente vantajosa nos períodos das refeições, uma vez que em doentes submetidos a VNI não é possível a alimentação, tornando este o momento ideal para a substituição pelo ONAF que, por ser um sistema aberto, possibilita a alimentação do doente e mantém um suporte ventilatório eficaz. ^[4,29]

Em julho de 2020, *Duan et al.* publicaram o primeiro estudo comparativo entre o ONAF e o CPAP como técnicas de primeira linha no tratamento da IRA grave pela COVID-19. Esse estudo demonstrou taxas de IOT e de mortalidade semelhantes entre as duas modalidades terapêuticas. ^[5] Uma meta-análise subsequente concluiu que, em relação à VNI, o *helmet*

pode reduzir mais a necessidade de VI e a taxa de mortalidade quando comparada com a máscara facial. Este estudo constatou que não houve diferença estatística na sobrevida entre os grupos tratados com CPAP através de *helmet* e o ONAF, enquanto o grupo tratado com CPAP por intermédio de uma máscara facial teve uma mortalidade significativamente maior. [24] Os autores deste estudo sugerem que o *helmet* se comparou ao ONAF pelo maior conforto, ventilação mais protetora e menores fugas de ar quando comparados com a máscara facial. [24] De qualquer forma, esta meta-análise apenas incluiu dois RCT com amostras pequenas e um estudo observacional que comparou a VNI com o ONAF, não havendo estudos que comparem diretamente o *helmet* com a máscara facial. Assim, conclui-se que são necessários mais RCTs de alta qualidade em doentes COVID-19 onde exista uma comparação direta entre estas duas interfaces.

Mediante estes estudos, tanto o ONAF como o CPAP com *helmet* demonstraram ser estatisticamente equivalentes na redução da necessidade de IOT e da taxa de mortalidade dos doentes COVID-19 com IRA grave. Não obstante, seguiram-se muitos outros trabalhos com resultados discrepantes entre si.

Um RCT com 109 doentes hipoxémicos graves ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) devido à COVID-19 comparou a aplicação precoce (<48h) do ONAF com o CPAP através de *helmet*. Os resultados deste ensaio não demonstraram reduzir significativamente o número de dias livres de suporte respiratório aos 28 dias. No entanto, demonstraram uma incidência significativamente menor da necessidade de IOT e um maior número de dias livres de VI no grupo tratado com CPAP. [20]

De forma a reforçar os trabalhos anteriores, um outro estudo com um total de 1272 doentes com IRA grave secundária à COVID-19, randomizou 380 (29,9%) indivíduos para tratamento com CPAP, 417 (32,8%) para o ONAF e 475 (37,3%) para a oxigenoterapia convencional. Também neste estudo existiu uma diminuição na necessidade de VI e na mortalidade do grupo submetido ao CPAP quando comparado com a oxigenoterapia convencional (36,3% vs. 44,4%). No entanto, as taxas de mortalidade entre os grupos tratados com ONAF e a oxigenoterapia padrão não se demonstraram estatisticamente diferentes (44,4% vs. 45,1%). [54] Seguiram-se mais duas meta-análises importantes com 7761 e 5120 indivíduos respetivamente, submetidos a tratamento com ONAF, CPAP e BiPAP constataram que a progressão para VI ocorreu em, aproximadamente, 42% dos doentes tratados com ONAF, 30% dos tratados com CPAP e 25% dos que receberam BiPAP e a sobrevida geral foi elevada e semelhante entre as diferentes modalidades. [29]

Os trabalhos realizados neste âmbito provaram que o CPAP, principalmente através de *helmet* e o ONAF não afetaram diretamente o processo da doença e a duração do suporte respiratório. Contudo, embora nem todos os dados tenham sido estatisticamente significativos, estas técnicas aumentaram a possibilidade de um tratamento não invasivo bem-

sucedido, evitando a progressão para a VI e diminuindo a mortalidade numa maioria dos doentes COVID-19 comparados com a oxigenoterapia convencional. Todavia, alguns desses trabalhos conseguiram demonstrar superioridade do CPAP em relação ao ONAF, principalmente na taxa de dias livres de VI e numa maior redução da necessidade de IOT, mas estas são conclusões que permanecem ainda controversas. [4,5,16,20,24,29,54]

Pelo contrário, uma análise realizada em 423 doentes COVID-19 tratados com ONAF e com CPAP, concluiu que seria afinal o ONAF que estava significativamente associado a uma maior redução da mortalidade aos 28 dias de tratamento. [55] Seguiram-se outros estudos similares que conseguiram também relacionar a administração do ONAF com uma maior sobrevida a curto prazo (50% vs. 84,2%), especialmente em doentes com $PaO_2/FiO_2 < 200 \text{ mmHg}$. [56] O facto destes indivíduos conseguirem aumentar mais facilmente a sua oxigenação através do ONAF pode explicar o melhor prognóstico a curto prazo associado a esta técnica. [56] No entanto, teoricamente, a VNI deveria proporcionar uma maior oxigenação ao doente COVID-19 do que o ONAF, já que é capaz de produzir uma PEEP mais elevada e reduzir mais eficazmente o risco de SILI, uma vez que possui um maior controlo da pressão transpulmonar e diminui mais significativamente o esforço respiratório. Não obstante, nem todos os infetados suportam esta técnica devido aos seus efeitos adversos, altas taxas de intolerância à interface utilizada e à sedação que, por vezes, é necessária e compromete uma ventilação eficaz. Ou seja, o ONAF tornou-se o tratamento de primeira linha na pirâmide terapêutica dos indivíduos infetados pelo SARS-CoV-2 com IRA grave imediatamente após a oxigenoterapia convencional, pelos seus excelentes resultados e facilidade de utilização. [4,19]

Na tentativa de uniformizar a abordagem ao doente COVID-19, *Winck et al.* avançaram com uma proposta de introdução sequencial dos diferentes métodos de suporte respiratório consoante as características clínicas e gasométricas dos indivíduos explicadas na introdução deste trabalho (**Figura 6**). [16] Estes autores propuseram como tratamento inicial a administração da oxigenoterapia padrão, essencialmente para os doentes com $SatO_2 < 92\%$ por intermédio de uma máscara de Venturi. Caso não se consiga uma melhoria sintomática através da técnica, e se depois de 4h o doente permanecer taquipneico ($FR > 30 \text{ cpm}$) ou com $PaO_2/FiO_2 < 300 \text{ mmHg}$ apesar de $O_2 > 5 \text{ L/min}$, avança-se imediatamente para ONAF. Propôs-se que o ONAF seja aplicado de forma crescente, ou seja, deve ser iniciado com 30L/min e progredir lentamente até aos 60L/min até atingir uma $SatO_2 > 93\%$. Como adjuvante a este método pode-se também colocar o doente em DV. Com esta técnica, o índice ROX deve ser calculado às 2, 6 e 12h e consoante este deve-se regular a intensidade do ONAF ou avançar para o CPAP. Se com o ONAF, não existir uma melhoria do quadro clínico do doente, a PaO_2/FiO_2 for inferior a 200mmHg ou o índice ROX for desfavorável segue-se o CPAP. O CPAP deve ser iniciado com 10cmH₂O e não deve exceder os 12-13cmH₂O. À semelhança do ONAF, pode-se também aliar o DV a esta técnica respiratória. Durante o tratamento com

CPAP, o índice HACOR é calculado às 1 e 12h e se se demonstrar insuficiente progride-se, sem demora, para VI. [16]

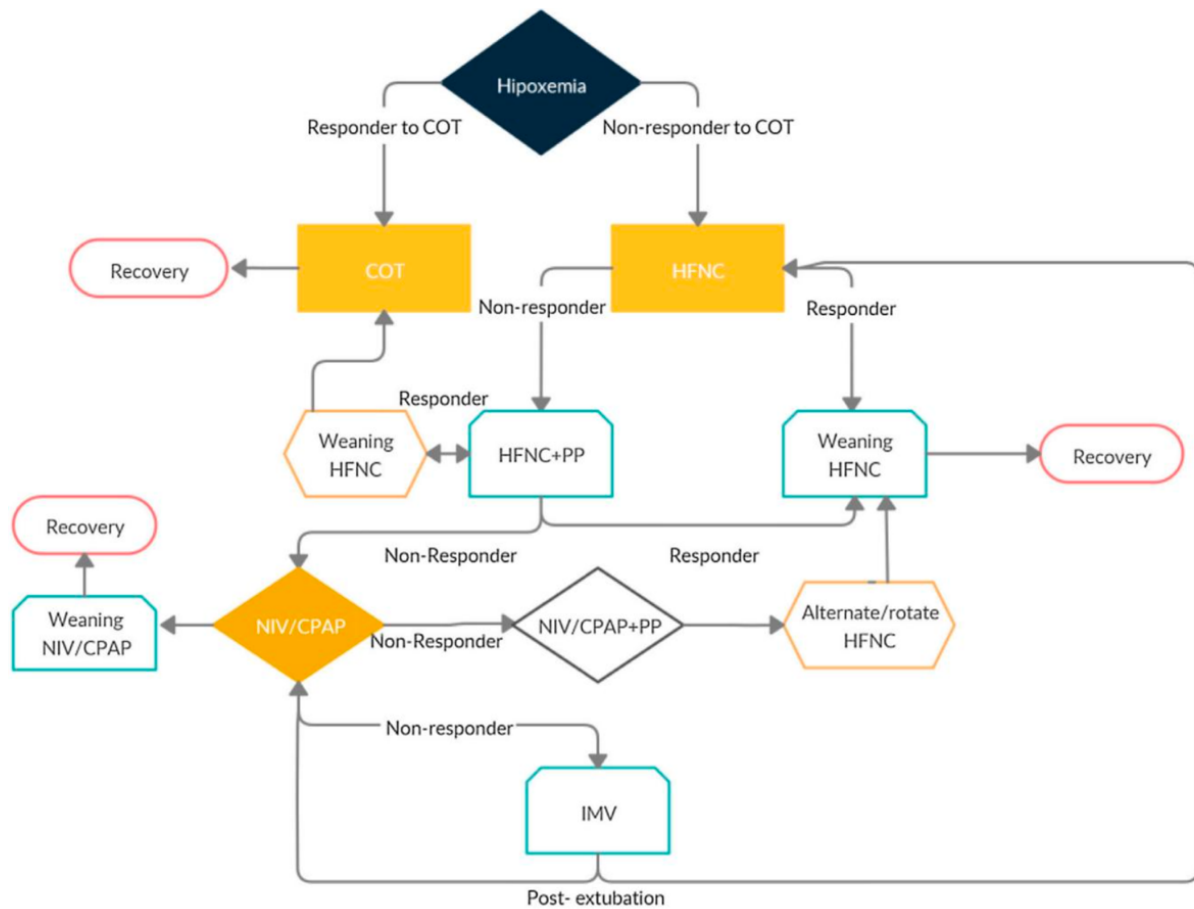


Figura 6: Fluxograma para a utilização de suporte ventilatório no tratamento da IRA hipoxêmica grave por COVID-19: COT – *Conventional Oxygen Therapy*, CPAP – *Continuous Positive Airway Pressure*, HFNC – *High Flow Nasal Cannula*, IMV – *Invasive Mecanic Ventilation*, NIV – *Non-Invasive Ventilation*, PP – *Prone Position*. Reproduzido do artigo: “*Non-invasive respiratory support paths in hospitalized patients with COVID-19: proposal of an algorithm*”. [16]

Complicações Associadas à Utilização de SRNI

Como já referido, o SRNI integra modalidades de tratamento muito apelativas para a IRA grave secundária à COVID-19, uma vez que pode evitar a necessidade de IOT e as complicações associadas à VI e diminuir a taxa de mortalidade num grande grupo de doentes. [4,5,16,20,24,29,54] As complicações mais relevantes no contexto da VI são a VILI, a sedação excessiva, intercorrências infecciosas e descompensação cardiovascular. [57,58] Embora a utilização de SRNI tenha sido amplamente generalizado ao longo da pandemia, numa fase inicial surgiram algumas preocupações relativas ao seu uso. Um dos temas mais questionados foi a possibilidade de haver um maior risco de SILI, uma vez que com o SRNI ocorre um maior esforço respiratório espontâneo e maior oscilação na pressão intratorácica e transpulmonar do doente do que com a VI. Além disso, a falha do tratamento e a consequente IOT tardia, assim como a transmissão nosocomial do vírus para os PS foram assuntos que precisaram ser respondidos para uma maior segurança na prática hospitalar. [2,7,9,14,15,17,30,33,44,59]

Em doentes COVID-19 com IRA hipoxémica grave, as altas pressões transpulmonares resultantes do esforço inspiratório vigoroso, juntamente com uma mecânica respiratória alterada podem induzir ainda mais lesão a nível pulmonar, este fenómeno é designado de SILI. Do ponto de vista mecânico e como já foi referido anteriormente, a VNI tem vantagem teórica sobre o ONAF, uma vez que tem a capacidade de fornecer uma PEEP mais elevada e reduzir mais eficazmente o risco de SILI, dado possuir maior controlo sob a pressão intratorácica e tornar a respiração espontânea menos prejudicial e com menor risco de indução de lesões. No entanto, tanto a VNI como o ONAF podem mitigar parcialmente as anomalias fisiopatológicas provocadas pelo esforço respiratório, pois ambas tem a capacidade de produzir um efeito PEEP. [30]

Outra questão levantada relativa ao uso de SRNI é a possibilidade de falência dessas técnicas e consequente atraso na IOT. Num estudo recente, onde compararam grupos de doentes COVID-19 com necessidade de O₂ antes e depois da introdução do CPAP, aferiu-se que nenhum dos doentes tratados com VNI necessitou de uma IOT emergente ou apresentou uma paragem cardiorrespiratória devido à utilização deste método. [44] Um outro trabalho concluiu que a IOT precoce (<48h da admissão hospitalar) foi associadas ao aumento da taxa de mortalidade aos 60 dias quando comparada ao uso inicial de SRNI. No entanto, no grupo onde houve falência do SRNI, os doentes foram submetidos a uma IOT tardia (>48h da admissão) e concluiu-se que o desfecho no número de óbitos foi muito semelhante ao grupo ventilado de forma invasiva precocemente. Ou seja, se o tratamento inicial com SRNI falhar, a chance de um pior desfecho é semelhante nos grupos intubados precoce ou tardiamente (84% vs. 82%). [60] Como já referido, a correta monitorização dos doentes com SRNI é

extremamente importante para selecionar doentes com uma efetiva necessidade de IOT e VI dentro de um intervalo de tempo eficaz e com o mínimo de repercussão pulmonar. ^[9,20,28,30]

A 28 de janeiro de 2020, a OMS emitiu uma diretriz que recomendava precaução de contato com os doentes COVID-19 utilizadores de SRNI e alertou contra o seu uso pelo risco de aerossolização de partículas virais. ^[29] Posto isto, seguiram-se estudos realizados em manequins submetidos a ONAF e a VNI, de forma a comprovar esta afirmação. Nos manequins submetidos a ONAF foram medidas distâncias de dispersão do ar expirado muito semelhantes às observadas com máscaras de O2 convencional, sendo estas consideradas de baixo risco para a geração de aerossóis. ^[61,62] Além disso, o uso de máscaras cirúrgicas em cima do dispositivo reduz ainda mais a dispersão de partículas. ^[63] Com recurso a um simulador humano onde foi aplicada VNI por máscara facial, demonstrou-se que a distância de dispersão do ar expirado aumentou com o aumento da pressão inspiratória, associando esta interface a uma maior dispersão viral. ^[64] O mesmo processo experimental foi realizado com a interface *helmet* e associou-se a uma menor dispersão viral tanto em comparação com a máscara facial, como com o ONAF, o que veio refutar as indicações inicialmente dadas pela OMS. ^[65] Seguiram-se a estas experiências, estudos diretamente em PS que trabalhavam diariamente em unidades COVID-19. Um estudo realizado em 378 PS que lidavam com 670 doentes COVID-19 tratados com ONAF e VNI através de *helmet* e máscara facial demonstrou que 42 (11,1%) dos profissionais testaram positivo para o SARS-CoV-2, apesar da utilização do equipamento de proteção individual (EPI) adequado e apenas 3 precisaram de hospitalização por IRA grave. ^[33] Um outro estudo comparativo entre fisioterapeutas pertencentes a equipas dedicadas à COVID-19 e fisioterapeutas que não lidavam com a exposição diária à infeção demonstrou não haver diferença significativa nas taxas de infeção entre os PS dos 2 grupos. ^[33] Esta conclusão direciona a causa de infeção a uma origem mais comunitária e não tão relacionada ao uso de SRNI. Corroborando estes achados, *Westafer et al.* mostraram que o número de testes positivos dentro de um corpo clínico (41,5%) não era maior do que o número de infetados em indivíduos não pertencentes ao meio hospitalar (43,8%), dando força à hipótese da infeção ter uma origem mais comunitária. ^[15]



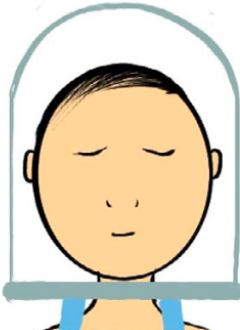
Embora a maioria dos doentes COVID-19 apresentem sintomas ligeiros, esta doença é capaz de complicar com quadros ameaçadores de vida, nomeadamente com pneumotórax espontâneo, pneumomediastino e enfisema subcutâneo. ^[66-68] Inicialmente, estas lesões foram associadas ao risco, já conhecido, de barotrauma por utilização de pressões positivas no suporte respiratório. No entanto, um estudo subsequente demonstrou que o pneumotórax foi diagnosticado em mais de 1/3 dos doentes COVID-19 no momento da admissão hospitalar, ou seja, doentes que não estiveram submetidos a ventilação mecânica, pondo em causa uma origem barotraumática destes quadros. ^[66] Contudo, a sua fisiopatologia ainda está sob investigação. Algumas hipóteses foram colocadas, nomeadamente lesão e rotura alveolares

diretas, microtromboses e resposta imune exagerada. ^[66] Uma das hipóteses mais aceites, o chamado efeito de *Macklin*, consiste numa tempestade inicial de citocinas provocada pela inflamação viral ou lesão direta dos pneumócitos, tornando os alvéolos mais expostos e sujeitos a rotura. Dada a fragilidade alveolar, vai existir um vazamento de ar pelas bainhas que envolvem os brônquios e a vasculatura mediastínica e eventual dispersão gasosa para o mediastino, espaço pleural, tecidos subcutâneos e retroperitoneu, provocando as complicações acima referidas. ^[66,67] Ou seja, embora a verdadeira origem destas lesões ainda esteja por esclarecer, os dados mais recentes provam que em vários doentes não existiu uma relação entre as complicações inumeradas e o suporte respiratório aplicado, excluindo-o como fator causal das mesmas. ^[66-68]

Outras preocupações associadas ao uso de VNI e, em menor escalada, ao uso de ONAF relacionadas com o risco de lesão cutânea por pressão das interfaces, especialmente na região nasal com eritema facial, irritação ocular e erupção acneiforme. ^[11] Estudos mostraram que a rotura da pele foi significativamente maior nos tratados com VNI do que com ONAF (20,9% vs. 5,1%). ^[6] Não obstante, a VNI com *helmet* elimina o risco de lesão por pressão associada à máscara facial, uma vez que não contacta diretamente com a face do doente, mas pode estar associada a lesões ao redor do pescoço, mas muito raramente. ^[11]

Na tabela que se segue (**Tabela 2**) encontra-se um resumo global acerca das principais características das diferentes técnicas de SRNI descritas ao longo deste trabalho.

Tabela 2: Principais características dos diferentes métodos de SRNI. CPAP – *Continuous Positive Airway Pressure*, NIV – *Non-Invasive Ventilation*, PEEP - *Positive End Expiratory Pressure*, PF ratio – *the ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen*, PSV – *Pressure Support Ventilation*. Reproduzido do artigo: “High-Flow Nasal Oxygen and Noninvasive Ventilation for COVID-19”. [30]

	High-flow nasal oxygen	Mask NIV/CPAP	Helmet NIV/CPAP
Picture			
Main settings	FIO ₂ : 0.21-1.0 start high and titrate to achieve SpO ₂ 92-96% (usual target for most patients) Flow: 40-60 L/min Temperature: 31-37° C	FIO ₂ : 0.21-1.0; start high and titrate to achieve SpO ₂ 92-96% (usual target for most patients) PSV/ PEEP: 8-10/5-8 cmH ₂ O or CPAP 8-10 cmH ₂ O	FIO ₂ : 0.21-1.0; start high and titrate to achieve SpO ₂ 92-96% (usual target for most patients) PSV/PEEP 10-12/ 10-12 cmH ₂ O or CPAP 10-12 cmH ₂ O Flow: ≥ 60 L/min
Advantages/ strengths			
Easy to apply	+++	++	+
Easy to monitor	+++	++	+
Ability to drink and eat	+++	0	+
Ability to communicate	+++	+	++
Risks			
Mucosal irritation/dryness	+	++	+
Claustrophobia	0	++	+++
Skin Injury	0/+	+++	+
pneumothorax	0	++	++
Minimizing the associated risks	Caution in patients with hemodynamic instability, decreased level of consciousness Monitoring mental status, respiratory rate, PF ratio, ROX index	Caution in patients with hemodynamic instability, decreased level of consciousness, agitation Monitoring mental status, work of breathing, respiratory rate, PF ratio, ROX index, HACOR scale, pressure-induced skin injury (nose bridge, face)	Caution in patients with hypercapnia, hemodynamic instability, decreased level of consciousness, agitation Monitoring mental status, work of breathing, respiratory rate, PF ratio, ROX index, pressure-induced skin injury (axilla)

Preditores de Falha e Contraindicações ao SRNI

Os fatores de risco que tem sido identificados como preditores de falha da terapêutica com SRNI são inúmeros e destacam-se os seguintes: [1,6,9,14,21,28,29]

- Idade avançada;
- Sexo masculino;
- Co-morbidades (principalmente hipertensão arterial, mas também obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia, doença renal crónica (DRC), doenças cardiovasculares e doenças do foro oncológico) ou índice ICC elevado;
- Grau de hipoxémia na admissão hospitalar;
- Esforço respiratório;
- FR>30cpm;
- PaO₂/FiO₂<150mmHg persistente;
- Índices: ROX<5 ou HACOR>5;
- Scores: SOFA<5 ou SAPS>37 ou APACHE alto;
- Marcadores inflamatórios elevados, nomeadamente a proteína C-reativa e a ferritina;
- Linfopenia (linfócitos<1500/mm³);
- Acidose respiratória com aumento da PaCO₂;
- Pneumonia bilateral multilobar;
- Deterioração do estado clínico e respiratório após o início do SRNI.

As comorbidades podem ter um impacto negativo no desfecho dos doentes COVID-19 com IRA grave submetidos a SRNI. O índice ICC é o mais frequentemente utilizado para avaliar o prognóstico e a mortalidade dos doentes a longo prazo, consoante as suas restrições patológicas. Um índice ICC mais alto significa um pior prognóstico da doença e maior probabilidade de óbito, ou seja, está associado a um maior risco de insucesso do SRNI. No entanto, nem todas as comorbidades estão associadas ao mesmo nível de risco e a sua melhor compreensão pode ajudar a identificar e gerenciar melhor os grupos mais suscetíveis. [28]

Relativamente à ferritina, num estudo recente, *Carubbi et al.* demonstraram que maiores níveis de ferritina estão relacionados a lesões pulmonares mais graves e maior probabilidade de falência do SRNI com necessidade de IOT e VI. [69]

No que diz respeito à linfopenia é, de facto, uma ocorrência frequente entre indivíduos COVID-19 com IRA grave e pode desempenhar um papel essencial na identificação de uma doença mais severa. Esta diminuição nos linfócitos torna a eliminação do vírus mais tardia e

induz danos a múltiplos órgãos através da ativação de componentes inflamatórios. Uma acumulação de linfócitos nos pulmões e outros órgãos, incluindo o sistema gastrointestinal, fígado e rins, tem sido proposto como explicação para a diminuição destes no sangue. [28]

Os diferentes métodos de SRNI não são totalmente livres de contraindicações, ou seja, existem doentes aos quais não é possível instituir estas terapêuticas, nomeadamente na presença de um doente com: [9]

- instabilidade hemodinâmica;
- paragem cardiorrespiratória;
- falência multiorgânica;
- estado mental alterado ou encefalopatia;
- hemorragia gastrointestinal;
- Risco de aspiração;
- Cirurgia recente às vias aéreas superiores ou ao trato gastrointestinal superior;
- Trauma ou cirurgia recente à face;
- Pneumotórax, derrame pleural ou embolismo pulmonar;
- $PaO_2/FiO_2 < 100$ na admissão;

Por fim, as diferentes modalidades de SRNI também não estão indicadas em indivíduos não colaboradores, embora possa ser utilizada sedação, conforme descrito anteriormente. [9]

Controlo da Disseminação de Acordo com o Tipo de SRNI

Os PS que lidam com casos sob investigação ou confirmados de COVID-19 devem utilizar EPI adequado e direcionado a microrganismos transmitidos por gotículas e por contacto, nomeadamente: ^[7,25,46]

- Máscaras FFP2 ou FFP3 (preferível e altamente eficaz);
- Óculos de proteção;
- Luvas;
- Batas de proteção microbiológica impermeáveis de manga comprida;
- Toucas cirúrgicas se necessário para prender os cabelos compridos.

Relativamente ao ONAF aconselha-se, além do EPI adequado, manter uma distância mínima de 2m entre doentes e entre o doente e os PS que não estejam adequadamente protegidos. Embora existam incertezas quanto à dispersão das partículas nesta modalidade, a colocação de uma máscara cirúrgica sob o dispositivo é também uma das sugestões mais proposta, uma vez que vários estudos comprovam que o risco de geração de aerossóis do ONAF é equiparável ao da oxigenoterapia padrão. ^[7,25]

No que se refere à VNI propõe-se como interface mais segura o *helmet*, uma vez que demonstrou ser mais eficaz no controlo da dispersão de aerossóis do que a máscara facial. Contudo, se for assegurado um bom ajuste da máscara com uma redução maximizada das fugas de ar pode ser considerada igualmente segura. É também recomendado manter uma distância mínima de 2m entre doentes e entre doentes e PS que não estejam devidamente protegidos. Devem-se utilizar preferencialmente configurações de ramo duplo, mas não estando estas ao alcance da equipa médica recomenda-se o uso de sistemas de ramo único com filtros antimicrobianos de alta eficiência e baixa resistência no orifício expiratório para minimizar a dispersão do ar. Caso também estas não estejam disponíveis, pode-se equaciona-se a utilização de configurações de ramo único com válvulas ativas e filtros antimicrobianos nas suas saídas. ^[7,46]

Numa fase inicial do aparecimento da COVID-19, recomendava-se a colocação dos doentes com IRA grave sob SRNI numa sala com pressão negativa e um mínimo de 6-12 trocas de ar/dia. No entanto, com o avançar da pandemia e o evoluir do conhecimento nesta área, está agora recomendado a colocação dos doentes COVID-19 apenas em quarto de ocupação única com a porta fechada. ^[62]

Um dos primeiros estudos que permitiu evoluir nesta área caracterizou a aerossolização em doentes COVID-19 durante o tratamento com CPAP e ONAF e comparou-a com a respiração, fala e tosse (estudo AERATOR). ^[27] O CPAP utilizado tinha como interface a máscara facial e foi associado às concentrações mais baixas de aerossóis produzidos, mesmo quando aconteciam grandes vazamentos de ar criados pelos cuidados clínicos de

rotina. O ONAF obteve concentrações mais elevadas de partículas virais em relação ao CPAP (**Figura 7**), uma vez tratar-se de um sistema aberto. Contudo, tanto o CPAP como o ONAF não devem ser considerados mais perigosos do que a respiração, tosse e fala dos doentes. Alias, este estudo demonstrou que uma única tosse gera 10 vezes mais partículas virais do que falar, respirar ou qualquer uma das modalidades de SRNI (**Figura 7**), descartando, assim, as recomendações iniciais da utilização de quartos com pressões negativas e as excessivas medidas de proteção integrantes do EPI. [27]

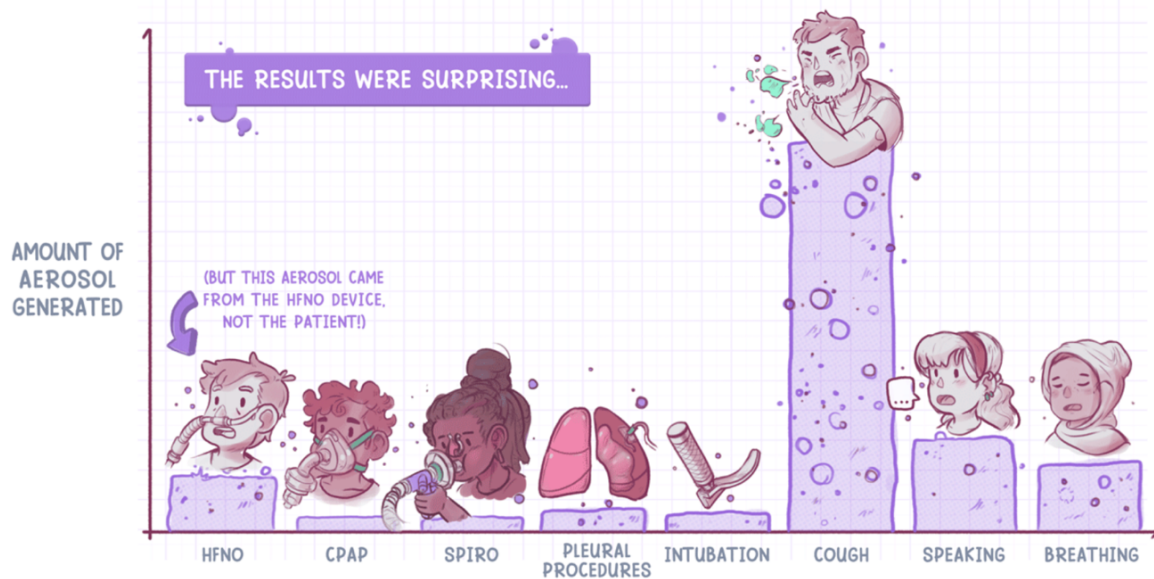


Figura 7: Ilustração por Ciléin Kearns (*artibiotics*) sobre o estudo AERATOR [27]. Retirado do link: <https://artibiotics.com/blog/aerator>.

CONCLUSÕES

Passaram mais de 3 anos desde o início da pandemia COVID-19 e o tratamento com antivirais, imunomoduladores e anticorpos monoclonais em combinação com suporte respiratório são os pilares terapêuticos desta infecção. ^[19,25]

Nos casos onde a IRA é mais severa, os doentes têm uma alta probabilidade de vir a necessitar de VI, o que demonstrou estar associado a altas taxas de complicações e de mortalidade. Desta maneira, as diferentes estratégias de SRNI aliadas ao posicionamento do doente acordado com respiração espontânea em DV têm sido amplamente exploradas, provando serem eficazes na diminuição da progressão para IOT e, sem dúvida, na libertação de vagas em UCI, principalmente em cenário de escassez de recursos hospitalares. ^[14,19,25]

No geral, os estudos até aqui realizados demonstraram que o ONAF e a VNI são seguros, melhoram a gestão dos recursos materiais dos sistemas de saúde, reduzem a necessidade de IOT e estão associados a melhores resultados na sobrevivência dos doentes COVID-19 com IRA grave. Além disso, têm-se mostrado essenciais no tratamento dos doentes não considerados aptos à escalada terapêutica até à VI. No entanto, o sucesso do SRNI está dependente de fatores inerentes ao próprio doente, tais como idade, comorbidades e gravidade da doença na apresentação hospitalar, mas também da experiência da equipa médica responsável, dos recursos hospitalares disponíveis, nomeadamente UCI, UCIM e enfermarias convencionais. ^[1,17,29,30]

Apesar da intensa e exaustiva pesquisa neste campo, permanecem ainda algumas questões sobre a utilização das diferentes técnicas de SRNI. A melhor opção de tratamento, o momento ideal para a sua aplicação, marcadores preditores de falha e a duração ótima, ainda são temas a clarificar. É também importante entender de que forma se pode tornar o posicionamento em DV mais confortável para o doente, dado a necessidade desta posição por longos períodos. Estudos clínicos com grandes amostras e de alta qualidade são ainda necessários para avaliar melhor as diferentes características das diversas estratégias de suporte respiratório possíveis para doentes COVID-19 com IRA grave. ^[14,19,25,29,30]

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Ana Filipa Cruz e Costa, pela disponibilidade que sempre demonstrou, paciência, empenho e motivação ao longo da elaboração deste trabalho final.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor Carlos Manuel da Silva Robalo Cordeiro, pela disponibilidade.

À minha família, principalmente à minha Mãe, pelo apoio incansável ao longo do curso. Sem ela, não teria sido possível chegar até aqui.

Às minhas colegas de casa, em especial à Beatriz, Inês e Maria, por me ouvirem e partilharem os bons e maus momentos comigo.

Aos meus colegas de curso e amigos, pelo apoio e carinho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bertaina M, Nuñez-Gil IJ, Franchin L, Fernández Rozas I, Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas MC, et al. Non-invasive ventilation for SARS-CoV-2 acute respiratory failure: A subanalysis from the HOPE COVID-19 registry. *Emergency Medicine Journal* 2021;38(5):359–65.
2. Kang H, Gu X, Tong Z. Effect of Awake Prone Positioning in non-Intubated COVID-19 Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med* 2022;37(11):1493–503.
3. Privitera D, Angaroni L, Capsoni N, Forni E, Pierotti F, Vincenti F, et al. Flowchart for non-invasive ventilation support in COVID-19 patients from a northern Italy Emergency Department. *Intern Emerg Med* 2020;15(5):767–71.
4. Beran A, Srour O, Malhas SE, Mhanna M, Ayes H, Sajdeya O, et al. High-Flow Nasal Cannula Versus Noninvasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Respir Care* 2022;67(9):1177–89.
5. 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. *American Journal of Emergency Medicine* 2021;46:276–81.
6. Costa WN da S, Miguel JP, Prado F dos S, Lula LHS de M, Amarante GAJ, Righetti RF, et al. Noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula in patients with acute hypoxemic respiratory failure by covid-19: A retrospective study of the feasibility, safety and outcomes. *Respir Physiol Neurobiol* 2022;298.
7. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection. *Arch Bronconeumol* 2020;56:11–8.
8. Ogawa K, Asano K, Ikeda J, Fujii T. Non-invasive oxygenation strategies for respiratory failure with COVID-19: A concise narrative review of literature in pre and mid-COVID-19 era. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021;40(4).
9. Mina B, Newton A, Hadda V. Noninvasive Ventilation in Treatment of Respiratory Failure-Related COVID-19 Infection: Review of the Literature. *Can Respir J* 2022;2022.
10. Wendel-Garcia PD, Mas A, González-Isern C, Ferrer R, Máñez R, Masclans JR, et al. Non-invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID-19 patients admitted to the ICU: a multicenter observational retrospective study. *Crit Care* 2022;26(1).
11. Khan ZH, Aldulaimi AM, Varpaei HA, Mohammadi M. Various Aspects of Non-Invasive Ventilation in COVID-19 Patients: A Narrative Review. *Iran J Med Sci* 2022;47(3):194–209.

12. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath WJ, Bauer T, Geiseler J, et al. Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19. *Respiration* 2020;99(6):521–41.
13. Liu CW, Cheng SL. Application of High-Flow Nasal Cannula in COVID-19: A Narrative Review. *Life* 2022;12(9).
14. Groff P, Ferrari R. Non-invasive respiratory support in the treatment of acute hypoxemic respiratory failure secondary to CoViD-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med* 2021;86:17–21.
15. Westafer LM, Soares WE, Salvador D, Medarametla V, Schoenfeld EM. No evidence of increasing COVID-19 in health care workers after implementation of high flow nasal cannula: A safety evaluation. *American Journal of Emergency Medicine* 2021;39:158–61.
16. Winck JC, Scala R. Non-invasive respiratory support paths in hospitalized patients with COVID-19: proposal of an algorithm. *Pulmonology* 2021;27(4):305–12.
17. Winck JC, Moreira J. Non-invasive respiratory support for COVID-19-related acute respiratory failure. *Chin Med J (Engl)* 2022;135(4):416–8.
18. Radovanovic D, Rizzi M, Pini S, Saad M, Chiumello DA, Santus P. Helmet cpap to treat acute hypoxemic respiratory failure in patients with covid-19: A management strategy proposal. *J Clin Med* 2020;9(4).
19. 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* 2022;16.
20. 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 - Journal of the American Medical Association* 2021;325(17):1731–43.
21. Menzella F, Barbieri C, Fontana M, Scelfo C, Castagnetti C, Ghidoni G, et al. Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome. *Clinical Respiratory Journal* 2021;15(7):779–87.
22. Kharat A, Simon M, Guerin C. Prone position in COVID 19-associated acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 2022;28(1):57–65.
23. Li J, Luo J, Pavlov I, Perez Y, Tan W, Roca O, et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10(6):573–83.

24. Peng Y, Dai B, Zhao HW, Wang W, Kang J, Hou HJ, et al. Comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2022;16.
25. Paraskevas T, Oikonomou E, Lagadinou M, Karamouzou V, Zareifopoulos N, Spyropoulou D, et al. The Role of High Flow Nasal Oxygen in the Management of Severe COVID-19: A Systematic Review. *Acta Med Port* 2022;35(6):476–83.
26. Ischaki E, Pantazopoulos I, Zakynthinos S. Nasal high flow therapy: A novel treatment rather than a more expensive oxygen device. *European Respiratory Review* 2017;26(145).
27. Hamilton FW, Gregson FKA, Arnold DT, Sheikh S, Ward K, Brown J, et al. Aerosol emission from the respiratory tract: an analysis of aerosol generation from oxygen delivery systems. *Thorax* 2022;77(3):276–82.
28. Zablockis R, Šlekytė G, Mereškevičienė R, Kėvelaitienė K, Zablockienė B, Danila E. Predictors of Noninvasive Respiratory Support Failure in COVID-19 Patients: A Prospective Observational Study. *Medicina (Lithuania)* 2022;58(6).
29. Weerakkody S, Arina P, Glenister J, Cottrell S, Boscaini-Gilroy G, Singer M, et al. Non-invasive respiratory support in the management of acute COVID-19 pneumonia: considerations for clinical practice and priorities for research. *Lancet Respir Med* 2022;10(2):199–213.
30. Al-Dorzi HM, Kress J, Arabi YM. High-Flow Nasal Oxygen and Noninvasive Ventilation for COVID-19. *Crit Care Clin* 2022;38(3):601–21.
31. Arabi YM, Aldekhyl S, al Qahtani S, Al-Dorzi HM, Abdukahil SA, al Harbi MK, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs Usual Respiratory Support on Mortality among Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: The HELMET-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;328(11):1063–72.
32. Arabi YM, Tlayjeh H, Aldekhyl S, Al-Dorzi HM, Abdukahil SA, al Harbi MK, et al. Helmet Non-Invasive Ventilation for COVID-19 Patients (Helmet-COVID): Study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021;11(8).
33. 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. *European Respiratory Journal* 2020;56(5).
34. Kumar V, Malik UA, Kumari R, Berkha, Kumar V, Kumar M, et al. Effectiveness of non-invasive respiratory support strategies in patients with COVID-19: A systematic review and meta analysis. *Annals of Medicine and Surgery* 2022;84:104827.
35. Melo-Diaz LL, Kieling GA. The ROX index: “Propelled” by high-flow nasal cannula therapy during the COVID-19 pandemic into greater applicability in respiratory support.

- Canadian Journal of Respiratory Therapy [Internet] 2022;58:182–4. Available from: <https://www.cjrt.ca/wp-content/uploads/cjrt-2022-012.pdf>
36. Dres M, Demoule A. What every intensivist should know about using high-flow nasal oxygen for critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017;29(4):399–403.
 37. Porhomayon J, El-Solh AA, Pourafkari L, Jaoude P, Nader ND. Applications of Nasal High-Flow Oxygen Therapy in Critically ill Adult Patients. *Lung* 2016;194(5):705–14.
 38. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 2011;56(8):1151–5.
 39. Junhai Z, Jing Y, Beibei C, Li L. The value of ROX index in predicting the outcome of high flow nasal cannula: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2022;23(1).
 40. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, Jones P, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2020;46(12):2238–47.
 41. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care* 2015;3(1).
 42. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine* 2015;372(23):2185–96.
 43. Ferreyro BL AFMLDSLFRNB et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2020;324(1):57–67.
 44. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerder A, Trosini-Desert V, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: A two-period retrospective case-control study. *European Respiratory Journal* 2020;56(2).
 45. Myers LC, Mark D, Ley B, Guarnieri M, Hofmeister M, Paulson S, et al. Validation of Respiratory Rate-Oxygenation Index in Patients With COVID-19-Related Respiratory Failure. *Crit Care Med* 2022;50(7):E638–42.
 46. Oliveira MR, Back GD, de Mello Konzen V, Garcia-Araújo AS, da Luz Goulart C, Nunes Silva R, et al. Noninvasive ventilation in patients with COVID-19 from the perspective of the risk of contamination: a narrative review. *Expert Rev Respir Med* 2022;16(1):67–77.
 47. Chao KY, Wang JS, Liu WL. Role of helmet ventilation during the 2019 coronavirus disease pandemic. *Sci Prog* 2022;105(2).
 48. Cammarota G, Simonte R, de Robertis E. Comfort During Non-invasive Ventilation. *Front Med (Lausanne)* 2022;9.
 49. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *European Respiratory Journal* 2017;50(4).

50. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med* 2017;43(2):192–9.
51. Montenegro F, Unigarro L, Paredes G, Moya T, Romero A, Torres L, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Caused by the Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Practical Comprehensive Literature Review. 2020; Available from: www.preprints.org
52. Ibarra-Estrada M, Li J, Pavlov I, Perez Y, Roca O, Tavernier E, et al. Factors for success of awake prone positioning in patients with COVID-19-induced acute hypoxemic respiratory failure: analysis of a randomized controlled trial. *Crit Care* 2022;26(1).
53. Sociedade Portuguesa de Pneumologia. SPP Salienta a Importância das Unidades de Cuidados Respiratórios Intermédios Integradas nos Serviços de Pneumologia. 2021;
54. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Kenneth Baillie J, et al. An adaptive randomized controlled trial of non-invasive respiratory strategies in acute respiratory failure patients with COVID-19 AUTHORS Christopher A Green, DPhil 2. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.02.21261379>
55. 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* 2022;50(3):E253–62.
56. Sayan İ, Altınay M, Çınar AS, Türk HŞ, Peker N, Şahin 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 and Lung* 2021;50(3):425–9.
57. Repesse X CCVBA. Right ventricular failure in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Minerva anestesiologica* 2012;78(8):941–8.
58. Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L. Static and dynamic contributors to ventilator-induced lung injury in clinical practice pressure, energy, and power. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(7):767–74.
59. Schifino G, Vega ML, Pisani L, Prediletto I, Catalanotti V, Comellini V, et al. Effects of non-invasive respiratory supports on inspiratory effort in moderate-severe COVID-19 patients. A randomized physiological study. *Eur J Intern Med* 2022;100:110–8.
60. 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. *American Journal of Emergency Medicine* 2021;43:103–8.
61. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019;53(4).

62. Ip M, Tang JW, Hui DSC, Wong ALN, Chan MTV, Joynt GM, et al. Airflow and droplet spreading around oxygen masks: A simulation model for infection control research. *Am J Infect Control* 2007;35(10):684–9.
63. Hui DS, Chow BK, Chu L, Ng SS, Lee N, Gin T, et al. Exhaled Air Dispersion during Coughing with and without Wearing a Surgical or N95 Mask. *PLoS One* 2012;7(12).
64. Hui DS, Chow BK, Ng SS, Chu LCY, Hall SD, Gin T, et al. Exhaled air dispersion distances during noninvasive ventilation via different respironics face masks. *Chest* 2009;136(4):998–1005.
65. Avari H, HARRA et al. Quantitative assessment of viral dispersion associated with respiratory support devices in a simulated critical care environment. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(9):1112–8.
66. Shahsavarinia K, Rahvar G, Soleimanpour H, Saadati M, Vahedi L, Mahmoodpoor A. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in critically ill COVID-19 patients: A systematic review. *Pak J Med Sci* 2022;38(3):730–5.
67. Steinberger S, Finkelstein M, Pagano A, Manna S, Toussie D, Chung M, et al. Barotrauma in COVID 19: Incidence, pathophysiology, and effect on prognosis. *Clin Imaging* 2022;90:71–7.
68. Abdelghany Y, Rachmasari K, Alvarez-Mulett S, Wong R, Rajwani K. Incidence and management of pneumothorax, pneumomediastinum, and subcutaneous emphysema in COVID-19. *SAGE Open Med* 2022;10:205031212211247.
69. Carubbi F, Salvati L, Alunno A, Maggi F, Borghi E, Mariani R, et al. Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. *Sci Rep* 2021;11(1).