

Oxigenoterapia por cânula nasal de alto fluxo em pacientes hipoxêmicos com COVID-19: um estudo observacional retrospectivo

High-flow nasal cannula oxygen therapy in hypoxemic patients with COVID-19: A retrospective observational study

Roseane Marques Ribeiro¹, Leonardo Meira de Faria¹, Carla Ramos Ferreira Araújo¹, Priscila Jordana de Carvalho Duarte Santos¹, Patrícia de Souza Pinto Pereira¹, Gláucio de Oliveira Nangino¹

RESUMO

Objetivo: Descrever a assistência ventilatória por Cânula Nasal de Alto Fluxo (CNAF) em pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica (IRpAH) devido à COVID-19. **Métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo de pacientes internados em centro único de maio de 2020 a dezembro de 2021 com IRpAH por COVID-19 tratados com CNAF. Foram observados idade, sexo, escore APACHE II, medidas de fluxo e fração inspirada de oxigênio iniciais da CNAF, índice ROX em 2, 6 e 12 horas após sua instituição, tempo de tratamento e seus desfechos (taxa de sucesso ou insucesso), além do tempo de internação, alta e mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI). **Resultados:** Foram incluídos 190 pacientes, com sucesso da terapia de 51,05% (97 indivíduos) ($p < 0.05$). O grupo sucesso é mais jovem ($p < 0.0001$), APACHE II e mortalidade esperada menores ($p < 0.002$; $p < 0.005$), utilizou a CNAF por mais tempo ($p < 0.0001$), com fluxo e FiO₂ menores ($p < 0.002$; $p < 0.0005$) e índice ROX maior em todos os períodos mensurados, permaneceu internado em UTI por menor período ($p < 0.0001$) e todos os indivíduos receberam alta da UTI. Observaram-se como variáveis significativas preditoras do desfecho primário (sucesso ou insucesso) o escore APACHE II, mortalidade esperada, índice ROX em 12 h, dias de uso no CNAF, alta da UTI e dias de internação em UTI ($p < 0.0001$). **Conclusão:** CNAF foi um tratamento eficaz no suporte ventilatório não invasivo em pacientes com IRpAH por COVID-19.

Palavras-chave: Cânula nasal de alto fluxo; COVID-19; SARS-CoV-2; Insuficiência respiratória aguda hipoxêmica.

¹ Hospital Militar de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Dr. Enio Roberto Pietra Pedroso
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais,
Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor Correspondente:

Leonardo Meira de Faria
Hospital da Polícia Militar de Minas
Gerais.
E-mail: leonardomeirdefariadefaria@gmail.com

Fontes apoiadoras:

Não houve fontes apoiadoras.

Conflito de Interesse:

Não há.

Comitê de Ética:

Número do Parecer - Haja vista o caráter retrospectivo documental do estudo, dispensou-se termo de consentimento livre e esclarecido e adotou-se o TCUD (Termo de Compromisso de Utilização dos Dados) submetido ao comitê de ética do Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais sob o número 01/2022.

Recebido em: 17 Julho 2023.

Aprovado em: 27 Janeiro 2024.

Data de Publicação: 06 Setembro 2024.

ABSTRACT

Objective: To describe high-flow nasal cannula (HFNC) ventilatory assistance in patients with hypoxemic acute respiratory failure due to COVID-19. **Methods:** This is a retrospective study of patients admitted to a single center from May 2020 to December 2021 with hypoxemic acute respiratory failure due to COVID-19 treated with HFNC. Age, gender, APACHE II score, initial HFNC flow, inspired oxygen fraction measurements, ROX index at 2, 6, and 12 hours after its institution, treatment duration, and its outcomes (success or failure rate) were observed, in addition to the length of stay, discharge, and mortality in the intensive care unit (ICU). **Results:** 190 patients were included, with therapy success of 51.05% (97 individuals) ($p<0.05$). The success group is younger ($p<0.0001$), APACHE II and expected mortality lower ($p<0.002$; $p<0.005$), used HFNC for a longer time ($p<0.0001$), with lower flow and FiO_2 ($p<0.002$; $p<0.0005$) and higher ROX index in all measured periods, remained in the ICU for a shorter period ($p<0.0001$) and all individuals were discharged from the ICU. Significant predictive variables of the primary outcome (success or failure) were the APACHE II score, expected mortality, 12-hour ROX index, days of use in the HFNC, discharge from the ICU, and days of stay in the ICU ($p<0.0001$). **Conclusion:** HFNC was an effective treatment in non-invasive ventilatory support in patients with hypoxemic acute respiratory failure due to COVID-19.

Keywords: High-flow nasal cannula; COVID-19; SARS-CoV-2; Acute hypoxemic respiratory failure.

INTRODUÇÃO

Ao final de 2019, um grupo de casos de pneumonia atípica foi descrito na cidade de Wuhan (China), sendo identificada uma nova cepa do coronavírus denominada como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2)¹. O surto da doença (COVID-19) foi declarado pela Organização Mundial de Saúde em janeiro de 2020, como uma emergência de saúde pública de interesse internacional e reconhecida como pandemia em 11 de março de 2020^{2,3}. A contagem de casos relatada atualmente subestima a realidade epidemiológica global da doença diante das manifestações subclínicas e baixo índice de diagnósticos com registro oficial⁴. Um estudo recente estimou que cerca de 45% da população atual foi infectada pelo vírus pelo menos uma vez, em um total estimado de três bilhões de indivíduos⁵. No Brasil, até este momento, foram confirmados mais de 35,7 milhões de casos, com pelo menos 700 mil mortes⁶.

Pacientes infectados pelo coronavírus podem apresentar uma resposta inflamatória intensa evoluindo para uma forma mais grave da doença, com síndrome do desconforto respiratório agudo e falência respiratória hipoxêmica, com

ruptura da barreira endotelial, disfunção na troca gasosa alvéolo-capilar e capacidade de difusão de oxigênio reduzida³. Adicionalmente, na fisiopatologia da forma crítica, podem ocorrer fenômenos como trombose intravascular e perda da vasoconstrição hipóxica resultantes da disfunção endotelial e consequente piora do *shunt* intrapulmonar pelo desvio de fluxo sanguíneo para áreas colapsadas do pulmão⁷.

A estratégia inicial de tratamento na insuficiência respiratória aguda hipoxêmica (IRpAH) é oferecer oxigenoterapia suplementar através de dispositivos convencionais, como cânulas nasais de baixo fluxo e máscaras faciais, porém esses sistemas podem não ser suficientes em pacientes mais graves. Dentro dessa perspectiva de assistência ventilatória, a cânula nasal de alto fluxo (CNAF) é uma alternativa de dispositivo que oferta oxigênio com fração inspirada de oxigênio (FiO_2) de até 100%, em altos fluxos (até 60 l/min), combinado com um sistema de umidificação aquecido, reconhecida por reduzir a necessidade de cuidados invasivos em pacientes hipoxêmicos⁸. Revisões sistemáticas e metanálises anteriores à pandemia da COVID-19 já haviam demonstrado que a CNAF está associada a menor risco de internação em UTI e menores taxas de intubação em pacientes com IRpAH de várias etiologias⁹⁻¹¹.

A CNAF tem sido eficaz na melhora clínica desses pacientes por reduzir o espaço morto da nasofaringe^{12,13}, aproximar a taxa de fluxo do dispositivo com o pico de fluxo inspiratório do paciente e manter uma FiO_2 constante¹⁴, reduzir o trabalho respiratório e melhorar a mecânica respiratória por aumento do recrutamento alveolar e diminuição da resistência das vias aéreas¹⁵, propiciar uma pequena pressão positiva final expiratória¹⁶, aumentar a depuração de muco por melhora da função mucociliar¹⁸, reduzindo assim o gasto energético do paciente¹⁷, além de proporcionar uma melhor tolerância e conforto¹⁹.

Embora preocupações sobre a implementação de procedimentos de geração de aerossóis tenham sido levantadas, devido ao risco de contaminação dos profissionais de saúde, evidências científicas mostraram risco semelhante de geração e dispersão de aerossóis às máscaras de oxigênio padrão^{20,21}.

Apesar de se esperar que o tratamento com CNAF tenha o potencial de melhorar a oxigenação e evitar a instituição de ventilação mecânica invasiva (VMI) no cenário da COVID-19, atrasar a IOT em pacientes que não respondem à terapia poderia piorar seu prognóstico²². Pacientes em respiração espontânea com IRpA podem ter *drive* ventilatório aumentando e respirar com grandes volumes correntes e oscilações de pressão transpulmonar potencialmente prejudiciais, podendo sofrer lesões pulmonares autoinfligidas²³.

Nesse sentido, o índice de oxigenação da frequência respiratória (índice ROX) pode ser utilizado para prever precocemente se o tratamento com CNAF pode ajudar a evitar a IOT. Esse índice é mensurado através da razão entre a saturação periférica de oxigênio (SpO_2)/fração inspirada de oxigênio (FiO_2) pela frequência respiratória (FR), em 2, 6, 12 e 24 horas após o estabelecimento da terapia. Um índice ROX $\geq 4,88$ está consistentemente associado a um menor risco de intubação, enquanto um ROX $< 2,85$, $< 3,47$ e $< 3,85$ em 2, 6 e 12h do início da terapia, respectivamente, são preditores de falha da CNAF²⁴.

No início do presente estudo, a aplicação da CNAF no tratamento de pacientes em IRpAH era recomendada²⁵, porém com eficácia ainda desconhecida em pacientes com infecção viral, especialmente por COVID-19. Sendo assim, o objetivo primário deste estudo foi descrever a experiência do uso do CNAF na COVID-19 em pacientes com hipoxemia refratária à oxigenoterapia convencional internada sob cuidados intensivos. Os objetivos secundários foram correlacionar o perfil de idade e sexo dos pacientes, escore de gravidade APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), índice ROX, determinando os fatores associados à falha na terapia, além de descrever o tempo de tratamento, tempo de internação e taxa de mortalidade em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) dos pacientes que a utilizaram.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO E PACIENTES

Trata-se de estudo quantitativo com delineamento descritivo de procedimento documental retrospectivo de

centro único. A amostra não probabilística de conveniência foi constituída pelos pacientes internados no Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais (Brasil) no período de maio de 2020 a dezembro de 2021, com diagnóstico de COVID-19 (RT-PCR positivo), com IRpAH, destinados à terapia por CNAF, de acordo com os seguintes critérios de indicação: sem indicação de intubação imediata, com *status* mental normal, hipoxemia refratária à oxigenoterapia convencional (cânula nasal de baixo fluxo ou máscara facial), $SpO_2 < 93\%$, FR 30 a 35 irpm, sem uso de musculatura acessória, pressão parcial de gás carbônico do sangue arterial ($PaCO_2$) < 48 mmHg, pressão parcial de oxigênio do sangue arterial (PaO_2) < 65 mmHg com oxigenoterapia, queixa de dispneia, frequência cardíaca (FC) menor que 120 bpm, pressão arterial sistólica (PAS) maior que 90 mmHg, sem arritmias.

Foram excluídos os pacientes com resultado negativo no teste de COVID-19, bem como os COVID-19 positivos que apresentaram critérios de IOT mandatória à admissão na UTI, tais como FR acima de 35 irpm, esforço respiratório moderado a severo, nível de consciência medido em escala de coma de Glasgow (ECG) < 8 , falha de proteção de vias aéreas superiores, parada cardiorrespiratória. Os pacientes que utilizaram a terapia com CNAF, porém que não apresentaram os critérios de inclusão no presente estudo, também foram excluídos da análise.

Haja vista o caráter retrospectivo documental do estudo, dispensou-se termo de consentimento livre e esclarecido e adotou-se o TCUD (Termo de Compromisso de Utilização dos Dados) submetido ao comitê de ética do Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais sob o número 01/2022.

ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO COM CNAF

Para realização da terapia por CNAF, foi utilizado o sistema de Alto Fluxo Nasal Optiflow (*Fisher & Paykel Healthcare*), montado no ventilador mecânico TS+ (Tecme) com *software* próprio, ou com fluxômetros de ar comprimido e oxigênio. A terapia deveria ser realizada preferencialmente em ambiente de isolamento respiratório, a equipe deveria estar paramentada com equipamentos de proteção individual para procedimento gerador de aerossol e todos os pacientes eram instruídos a usar uma máscara cirúrgica sobre a cânula. Inicialmente um fluxo de 30 a 40 l/min era estabelecido e aumentado em 5 l/min até um máximo de 60l/min conforme tolerância, visando manter FR < 25 irpm e avaliando o conforto respiratório e o alívio da dispneia. Em caso de utilização do sistema Optiflow no ventilador mecânico, após titular o máximo fluxo tolerado, titulava-se a FiO_2 para uma SpO_2 de 93 a 96% e em caso de utilização do sistema com fluxômetros, iniciava-se com uma FiO_2 de 60% (fluxos iguais de ar comprimido e O_2 , seguindo tabela própria de fluxos) para manter os mesmos níveis de SpO_2 citados. A melhora clínica era avaliada em 60 minutos após o início da terapia e de hora em hora ao longo das primeiras 24 horas, sendo assim definida: $SpO_2 > 92\%$, queda da FR, melhora da dispneia, adaptação confortável ao dispositivo, ausência de esforço respiratório e uso de musculatura

acessória. Caso houvesse sinais de deterioração clínica estava indicada a IOT. O índice ROX foi mensurado em 2, 6 e 12 horas após a instituição da terapia, sendo considerado o valor $\geq 4,88$ como critério para predição do sucesso (menor risco de intubação). Considerou-se também os seguintes pontos de corte como preditores de falência: ROX $< 2,85$ em 2h, ROX $< 3,47$ em 6h e ROX $< 3,85$ em 12h²³. Com a melhora dos sinais vitais e dos sintomas após 1h, diminuía-se inicialmente a FiO₂ e mantinha-se o fluxo titulado por pelo menos 24h, objetivando SpO₂ entre 93 e 96%. Após 24h, se melhora, iniciava-se o desmame do fluxo, conforme tolerância, reduzindo 5 l/min a cada 6h, observada um FR < 25 irpm. A terapia com CNAF era descontinuada se o fluxo $< 20-30$ l/min e SpO₂ $< 30\%$, sendo instalado cânula nasal de oxigênio de baixo fluxo conforme necessidade para manter os níveis de SpO₂.

VARIÁVEIS DO ESTUDO

A coleta dos dados ocorreu nos registros em prontuários e em lista própria de controle e dispensação da CNAF dos pacientes citados (analisados retrospectivamente). Tais dados foram tabulados em Microsoft Excel e estatisticamente analisados em *software* próprio (Bioestat – versão 5.3). Foram coletados dados sociodemográficos (idade e sexo), calculado escore clínico de gravidade APACHE II, dados relacionados na literatura como descritores da CNAF (fluxo e fração inspirada de oxigênio iniciais, índice ROX medido em 2, 6 e 12 horas após a instituição da terapia), dados relacionados ao tempo de assistência (tempo de uso da CNAF e tempo de internação em UTI), e analisados os desfechos da terapia por CNAF (taxa de sucesso ou insucesso) além das taxas de mortalidade e alta da UTI. O sucesso do tratamento foi definido como retirada do suporte de CNAF com oxigenação melhorada, sem necessidade de VMI. A falha da terapia foi considerada a necessidade de intubação e instituição de VMI.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis discretas e contínuas foram apresentadas em média e desvio-padrão. Os dados que apresentaram distribuição Gaussiana foram analisados pelo teste-T Student de amostras independentes, e avaliados por regressão linear múltipla com variável dependente desfecho da terapia. As variáveis nominais foram analisadas pelo teste qui-quadrado. Foi considerado valor de $p < 0,05$ como valor de significância estatística.

RESULTADOS

Durante o período analisado, 190 pacientes com COVID-19 e destinados à terapia intensiva foram tratados com CNAF e incluídos no estudo, sendo divididos posteriormente com relação ao desfecho na terapia por CNAF em desfecho positivo (grupo sucesso) e desfecho negativo (grupo insucesso). Sendo assim, 97 indivíduos (51,05%) tiveram desfecho positivo na terapia por CNAF, ou seja, não necessitaram de intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva. Dado significativamente diferente do grupo insucesso ($p < 0,05$ - teste qui-quadrado).

Foram coletados dados demográficos de idade e sexo. Com relação à idade, a amostra total apresentou idade mínima de 28 e máxima de 96 anos, média de $62,97 \pm 13,83$ anos e mediana de 62 anos. Os grupos sucesso e insucesso são diferentes ($p < 0,0001$ - teste t). O primeiro tem média de idade de $59,35 \pm 14,23$ anos, enquanto no grupo insucesso a média foi de $66,59 \pm 12,27$ anos. Ou seja, os pacientes mais jovens tiveram melhores desfechos na CNAF (Tabela 1). Já referente ao sexo, a população estudada era composta por 67 indivíduos do sexo feminino e 123 do masculino (64%). O sexo não influenciou o desfecho primário ($p > 0,05$). Os dados demográficos da população estudada e desfecho primário estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição das variáveis discretas e contínuas da amostra.

Características	Média \pm desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Quartil 25	Quartil 75
Idade (anos)	62,97 \pm 13,83	62	28	96	52,25	74,75
Apache II	10,92 \pm 4,88	10	1	28	7	13
Mortalidade esperada	14,42 \pm 10,03	11,3	3,3	56,9	7,77	16,4
Tempo de uso do CNAF (dias)	4 \pm 3,94	4	0	28	1	6
Tempo de internação em UTI (dias)	12,92 \pm 11,03	9	2	77	6	15
Sexo	Total	%	Desfechos	Total	Porcentagem	
Masculino	123	64	Sucesso	97	51,05	
Feminino	67	36	Insucesso	93	48,95	
			Alta da UTI	141	74,21	
			Óbito	49	25,78	

Outro dado característico coletado foi escore clínico de gravidade APACHE II. Este apresentou média geral de 10.92 ± 4.88 e a mortalidade esperada foi de 14.42 ± 10.03 (Tabela 1). Separando por desfecho, o APACHE II médio do grupo sucesso foi de 9.62 ± 4.41 , e do insucesso foi de 12.26 ± 4.99 , enquanto a mortalidade esperada média do grupo sucesso foi de 12.42 ± 8.58 e do insucesso foi de 16.5 ± 10.9 . Assim, os resultados dos grupos sucesso e insucesso foram significativamente diferentes ($p < 0.0002$; $p < 0.005$ – teste t), tendo os pacientes do grupo sucesso menores escore APACHE II e mortalidade esperada.

A duração do tratamento por CNAF e o tempo de internação em UTI também foram analisados. O tempo médio de tratamento da população estudada foi de 4 ± 3.93 dias (Tabela 1). Dividindo-se os pacientes em grupos, no de desfecho sucesso, a média de dias de uso foi de 6.00 ± 3.19 , enquanto no desfecho insucesso foi de 2.0 ± 3.0 , mostrando-se significativamente diferentes entre si ($p < 0.0001$ - teste t). Quem teve sucesso na terapia, utilizou-a por mais tempo. Já com relação ao tempo de internação em UTI, a média geral foi de 12.92 ± 11.03 dias. Por grupos, aquele que obteve sucesso na terapia permaneceu internado em UTI por menos tempo, em média 7.94 ± 4.30 dias, contra 19.76 ± 13.47 dos que falharam na CNAF (teste t - $p < 0.0001$ - teste t) (Tabela 2).

Observou-se, como desfecho secundário, alta da UTI e óbito. A alta da UTI ocorreu em 74.21% da amostra total ($p < 0.0001$ – teste qui-quadrado), sendo que no grupo que obteve sucesso na terapia, 100% tiveram alta da UTI, enquanto no grupo insucesso na CNAF, esse percentual foi de 47.31% (Tabela 2). A taxa de mortalidade desses pacientes foi de 25.78% (Tabela 2)

Em relação aos parâmetros vinculados à CNAF, todas as variáveis mensuradas foram significativamente diferentes entre os grupos sucesso e insucesso. O grupo sucesso utilizou fluxo e FiO_2 iniciais mais baixos e apresentou índice ROX maior em 2, 6 e 12h após início da terapia (Tabela 3).

Buscando entender o comportamento e correlação das variáveis coletadas, realizaram-se duas análises de regressão múltipla. Com variável dependente desfecho na terapia por CNAF, obteve-se coeficiente de determinação r^2 de 0.76, coeficiente de correlação de 0.87 e $p < 0.0001$, indicando que essas variáveis têm forte contribuição para o desfecho primário. Destacam-se como variáveis associadas ao desfecho (sucesso ou insucesso) o escore APACHE II ($p = 0.008$), mortalidade ($p = 0.009$), índice ROX em 12h ($p = 0.04$), dias de uso no CNAF ($p < 0.0001$), alta da UTI ($p < 0.0001$) e dias de internação em UTI ($p < 0.0001$) (Tabela 4). Com variável dependente alta UTI ou óbito, obtém-se coeficiente de determinação r^2 de

Tabela 2. Características dos pacientes tratados com CNAF.

Características	Total (n= 190)	Desfecho terapia CNAF		Valor de <i>p</i>
		Sucesso (n=97)	Insucesso (n=93)	
Duração CNAF (dias)	4 ± 3.93	6.00 ± 3.19	2.0 ± 3.0	$p < 0.0001$
Duração internação UTI (dias)	12.92 ± 11.03	7.94 ± 4.30	19.76 ± 13.47	$p < 0.0001$
Alta da UTI (%)	74.21	100	47.31	$p < 0.001$

Tabela 3. Parâmetros CNAF.

	Grupo Sucesso	Grupo insucesso	Valor de <i>p</i>
Fluxo inicial (l/min)	46.8 ± 8.85	50.65 ± 8.22	< 0.002 - teste t
FiO_2 (%)	63.63 ± 17.68	73.37 ± 8.34	< 0.0005 - teste t
Rox 2	6.52 ± 2.47	5.24 ± 2.18	< 0.0004 - teste t
Rox 6	6.88 ± 2.85	5.05 ± 2.68	< 0.0001 - teste t
Rox 12	6.74 ± 2.75	4.73 ± 2.99	< 0.0001 - teste t

Tabela 4. Análise univariada e desfecho na terapia CNAF.

Função	Valor	Variáveis	Valor de <i>p</i>
r^2	0.76	APACHE II	=0.008
Coef. correlação	0.87	Mortalidade	=0.009
Valor de <i>p</i>	< 0.0001	ROX 12	=0.04
		Tempo uso CNAF	< 0.0001
		Tempo de internação em UTI	< 0.0001
		Alta UTI	< 0.0001

Tabela 5. Regressão múltipla/ variável dependente Alta UTI/Óbito.

Função	Valor	Variáveis	Valor de <i>p</i>
r ²	0,63	Mortalidade	=0.006
Coef. correlação	0,79	Idade	=0.003
Valor de <i>p</i>	<0,0001	Sexo	=0.012
		Sucesso na CNAF	<0.0001
		Tempo uso CNAF	<0.0001
		Tempo de internação em UTI	<0.0001

0.63, coeficiente de correlação de 0.79 e $p < 0.0001$, as variáveis associadas à mortalidade ($p = 0.006$), idade ($p = 0.003$), sexo ($p = 0.012$), sucesso na estratégia de tratamento no CNAF ($p < 0.0001$), dias de uso da CNAF ($p < 0.0001$) e dias de internação em UTI ($p < 0.0001$) (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Os pacientes admitidos na terapia intensiva relacionados à infecção pelo COVID-19 possuem como manifestação clínica principal a insuficiência respiratória aguda hipoxêmica e padrão radiológico predominante como dano alveolar difuso, entretanto com ampla diferença entre a população assistida em ventilação mecânica invasiva e não invasiva. A diferença entre centros decorre de comorbidades, gravidade do paciente, idade e experiência distintas dos hospitais²⁶.

Com relação à idade, os casos de COVID-19 que necessitaram de hospitalização notoriamente ocorreram em pacientes com idade mais avançada, com relação também estabelecida com mortalidade²⁷. Há possível aumento da razão de infecção/fatalidade em 0,59% a cada 5 anos, a partir da idade de 10 anos²⁸. Em metanálise de 25 estudos com 2.851 pacientes com COVID-19 tratados com CNAF, a idade média foi de 61±13 anos²⁹, dados que corroboram com a média de idade do presente estudo, que foi de 62.97±13.83 anos.

Em relação ao sexo, a maioria da amostra do nosso estudo foi composta por pacientes do sexo masculino (64%), dados reforçados pela mesma metanálise citada, que contou com 66,2% deste sexo²⁹. Em outras coortes prévias, houve um predomínio do sexo masculino dentro do perfil dos doentes críticos, com maiores chances de mortalidade, de forma independente, sem relação com idade ou comorbidades^{30,31}. Apesar da semelhança com outras análises demográficas publicadas, no presente estudo, o sexo não influenciou o desfecho principal.

A utilização de escalas de gravidade é prática comum em centros de terapia intensiva, sendo um dos mais comuns o escore clínico de gravidade APACHE II e seu preditor de mortalidade, já reconhecidos como ferramenta preditiva efetiva na COVID-19³². Em nosso estudo, O APACHE II e a mortalidade esperada foram menores no grupo sucesso, dados corroborados por metanálises^{29,33}. Tais dados podem sugerir que os pacientes com desfecho positivo no uso da terapia por CNAF poderiam apresentar gravidade geral menor da doença, o que deve ser determinado ao se optar por essa estratégia de tratamento³³.

Rev Med Minas Gerais 2024; 34: e-34107

Em nosso estudo, 51,05% dos pacientes com IRpAH relacionada à COVID-19, tratados com CNAF, tiveram sucesso na terapia e não necessitaram de ventilação mecânica invasiva. A taxa de falha foi definida como a necessidade de intubação, e foi de 48.95%. Essas taxas estão de acordo com metanálise que demonstrou uma taxa de falha na CNAF de 47%²⁹.

Embora a CNAF possa evitar a necessidade de instituição de VMI, uma avaliação criteriosa contínua dos efeitos dessa terapia deve ser realizada durante sua utilização, na tentativa de identificar sinais precoces de falha e evitar atrasos na intubação. Nesse sentido, o índice ROX pode ser útil em prever aqueles pacientes com maior probabilidade de falha do CNAF em pacientes com COVID-19 com IRpAH^{29,34}. No nosso estudo, consideramos o ponto de corte $\geq 4,88$ para menor risco de intubação²⁴, uma vez que ainda não havia publicações que avaliassem a CNAF especificamente na população com COVID-19. No entanto, atualmente, outras publicações que também avaliaram seu uso em pacientes com COVID-19 encontraram outros valores, como ROX $> 5,55$ em 6h associado à maior possibilidade de sucesso da terapia (OR: 17,821; IC 95%: 3,741-84,903, $p < 0,001$)³³, ROX $< 4,94$ em 2 a 6h associado a um risco aumentado de intubação (HR: 4,03, IC 95%: 1,18-13,7, $p = 0,026$)³⁵, ROX $< 5,99$ em 12h melhor preditor de falha (AUC: 0,7916, IC 95%: 0,6905-0,8927; especificidade: 96%, sensibilidade: 62%)³⁶ e ROX $> 5,35$ em 24h preditor de sucesso da CNAF³⁷. No entanto, estudos prospectivos de CNAF em COVID-19 são necessários para confirmar os achados e uniformizar os valores de corte do índice ROX em um ponto de tempo específico para essa população.

Os dias de internação em CTI foram menores no grupo sucesso, porém com dado não corroborado por revisão sistemática¹⁰ ou metanálise de 2021⁹, mas ambas as revisões possuem baixo grau de certeza e com dados de período exclusivamente pré-pandêmico. Diante de muitos estudos em andamento, há possibilidade de mudança no panorama do perfil do tempo de internação e uso de CNAF na COVID-19.

Na regressão linear, no estudo, destacam-se como preditores do sucesso da terapia o escore clínico APACHE II e a mortalidade esperada, ROX em 12h, dias de uso do CNAF (quem obteve sucesso, utilizou a terapia por mais tempo) e dias de internação em UTI. Com variável dependente alta UTI, as variáveis preditoras mortalidade ($p = 0.006$), idade ($p = 0.003$), sexo ($p = 0.012$), sucesso na estratégia de tratamento no CNAF ($p < 0.0001$), dias de uso da CNAF ($p < 0.0001$) e dias de internação em UTI ($p < 0.0001$).

Assim como demonstrado em nosso estudo, em comparação com o grupo de sucesso da CNAF, metanálise recente demonstrou que os pacientes do grupo de falha da CNAF tinham maiores idade e pontuação APACHE II, e menores índice basal ROX, índice ROX após o início da terapia e menor duração da CNAF (todos $p < 0.05$)²⁹.

O presente estudo possui algumas limitações. Primeiro, nossos resultados foram baseados nos dados de pacientes internados em um único centro e não foi utilizado grupo-controle para análise comparativa por se tratar de estudo com perfil retrospectivo. Em segundo lugar, associadamente à estratégia com CNAF, muitos pacientes foram submetidos à posição prona acordada, com possibilidade de repercussão na melhora da oxigenação e nos desfechos, porém não houve estratificação desse dado no trabalho apresentado. Um metaensaio multicêntrico, internacional, randomizado publicado por Ehrmann et al. (2021)³⁸ que continha 1.126 pacientes com IRpAH relacionada à COVID-19, todos tratados com CNAF, demonstrou que, em comparação com o tratamento padrão, o posicionamento em decúbito ventral aplicado em 564 pacientes combinado com CNAF diminuiu a incidência de falha do tratamento (resultado composto primário de intubação ou morte).

CONCLUSÃO

Este estudo foi conduzido para a descrição da experiência do CNAF em pacientes com COVID-19 com IRpAH. Nossos resultados mostraram que o CNAF foi um tratamento eficaz para esses pacientes e aproximadamente 51,05% dos pacientes apresentaram sucesso na terapia por CNAF, evitando a evolução do suporte ventilatório invasivo. O CNAF pode efetivamente melhorar a oxigenação, reduzir a probabilidade de VMI e aumentar as possibilidades de alta do ambiente da UTI.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo:

Desenho do estudo, proposta do estudo, análise dos dados, redação e revisão do manuscrito: CRFA; RMR. *Desenho do estudo, aquisição e interpretação dos dados, análise dos dados, redação do manuscrito, aprovação da versão final:* LMF. *Aquisição dos dados, revisão do manuscrito, aprovação da versão final:* PJCDS; PSPP; GON.

COPYRIGHT

Copyright© 2021 Faria et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

REFERÊNCIAS

- Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: characteristics and therapeutics. *Cells*. 2021 Jan;10(2):206. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10020206>.
- World Health Organization (WHO). Timeline: WHO's COVID-19 response [Internet]. Geneva: WHO; 2022; [acesso em 2022 Nov 30]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020 Ago;324(8):782-93. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 21. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4130>.
- COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet*. 2022 Jun;399(10344):2351-80. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00484-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00484-6).
- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2022b; [acesso em 2022 Dez 16]. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>.
- Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2021 Mar 10;372:n436. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n436>.
- Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2010 Abr;55(4):408-13.
- Lewis SR, Baker PE, Parker R, Smith AF. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar;3(3):CD010172. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010172.pub3>.
- Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2019 May;45(5):563-72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05590-5>.
- Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2017 Febv;189(7):E260-7. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.160570>.
- Spence CJT, Buchmann NA, Jermy MC. Unsteady flow in the nasal cavity with high flow therapy measured by stereoscopic PIV. *Exp Fluids*. 2012;52(3):569-79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00348-011-1044-z>.
- Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, Zhu Y, Rojas J, Heseck A, et al. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(1):67-74. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.21326>.
- Masclans JR, Roca O. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Clin Pulm Med*. 2012;19(3):127-30. DOI: <https://doi.org/10.1097/CPM.0b013e3182514f29>.
- Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects. *Respir Care*. 2015 Oct;60(10):1369-76. DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.03814>.

16. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med.* 2009 Oct;103(10):1400-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.04.007>.
17. Parke RL, McGuinness SP. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care.* 2013 Oct;58(10):1621-4. DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.02358>.
18. Chidekel A, Zhu Y, Wang J, Mosko JJ, Rodriguez E, Shaffer TH. The effects of gas humidification with high-flow nasal cannula on cultured human airway epithelial cells. *Pulm Med.* 2012;2012:380686. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/380686>.
19. Chanques G, Constantin JM, Sauter M, Jung B, Sebbane M, Verzilli D, et al. Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009 Jun;35(6):996-1003. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1456-x>.
20. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Ling L, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect.* 2019 Jan;101(1):84-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.10.007>.
21. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J.* 2020 Mai;55(5):2000892. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00892-2020>.
22. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Hanjing Z, Matthay MA, et al. Timing of intubation and clinical outcomes in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2016;44(1):120-9.
23. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Feb;195(4):438-42. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1081CP>.
24. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jun;199(11):1368-76. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0589OC>.
25. Jeschke KN, Bonnesen B, Hansen EF, Jensen JS, Lapperre TS, Weinreich UM, et al. Guideline for the management of COVID-19 patients during hospital admission in a non-intensive care setting. *Eur Clin Respir J.* 2020;7(1):1761677. DOI: <https://doi.org/10.1080/20018525.2020.1761677>.
26. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020 Mai;369:m1985. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
27. COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet.* 2022 Abr;399(10334):1469-88. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02867-1).
28. O'Driscoll M, Santos GR, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature.* 2021 Feb;590(7844):140-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2918-0.9>.
29. Xu DY, Dai B, Tan W, Zhao HW, Wang W, Kang J. Effectiveness of the use of a high-flow nasal cannula to treat COVID-19 patients and risk factors for failure: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666221091931. DOI: <https://doi.org/10.1177/17534666221091931>.
30. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwiartek C, et al. Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-A Danish Nationwide, Register-based Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Dez;73(11):e4025-30. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa924>.
31. Peckham H, de Grijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun.* 2020 Dez;11(1):6317. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>.
32. Zou X, Li S, Fang M, Hu M, Bian Y, Ling J, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Predictor of Hospital Mortality in Patients of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020 Ago;48(8):e657-65. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004411>.
33. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2020 Dez;20(1):324. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01354-w>.
34. Prakash J, Bhattacharya PK, Yadav AK, Kumar A, Tudu LC, Prasad K. ROX index as a good predictor of high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2021 Dez;66:102-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.08.012>.
35. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT, Acosta Gutierrez CM, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C, et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidiscip Respir Med.* 2020 Set;15(1):693. DOI: <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.693>.
36. Vega ML, Dongilli R, Olaizola G, Colaianni N, Sayat MC, Pisani L, et al. COVID-19 Pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. *Pulmonology.* 2022 Jan/Fev;28(1):13-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.04.003>.
37. Ferrer S, Sancho J, Bocigas I, Bures E, Mora H, Monclou E, et al. ROX index as predictor of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Respir Med.* 2021 Nov/Dec;189:106638. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106638>.
38. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Perez Y, Pavlov I, McNicholas B, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1387-95.

