



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

**PREDITORES DE FALHA NO DESMAME DA VENTILAÇÃO PULMONAR  
MECÂNICA EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19**

---

Londrina  
2024

NATÁLIA TRINDADE DA SILVA

**PREDITORES DE FALHA NO DESMAME DA VENTILAÇÃO PULMONAR  
MECÂNICA EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Norte do Paraná [UNOPAR]), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação

Orientadora: Prof. Dra. Vanessa S. Probst  
Coorientadora: Dra. Larissa Araújo de Castro Okamura

Londrina  
2024

TRINDADE DA SILVA, NATALIA .

PREDITORES DE FALHA NO DESMAME DA VENTILAÇÃO PULMONAR MECÂNICA EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19 / NATALIA TRINDADE DA SILVA. - Londrina, 2024.

65 f. : il.

Orientador: Vanessa Suziane Probst.

Coorientador: Larissa Araújo de Castro Okamura .

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2024.

Inclui bibliografia.

1. COVID-19, desmame, respiração artificial, intubação, hospital universitário, Unidade de Terapia Intensiva. - Tese. I. Suziane Probst, Vanessa . II. , Larissa Araújo de Castro Okamura. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU 615.8

NATÁLIA TRINDADE DA SILVA

**PREDITORES DE FALHA NO DESMAME DA VENTILAÇÃO PULMONAR  
MECÂNICA EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Norte do Paraná [UNOPAR]), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Suziane Probst  
Universidade Estadual de Londrina (UEL)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniella Cunha Brandão  
Universidade Federal de Pernambuco  
(UFPE)

---

Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes de  
Carvalho  
Universidade de São Paulo (USP)

Londrina, 21 de outubro de 2024.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho as pessoas que tiveram suas vidas interrompidas pela COVID-19.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, a princípio a Deus, por ter me permitido sonhar um caminho diferente de tudo que havia experimentado até aqui, por ter me colocado em lugares que me diziam inalcançáveis, e por todas as vezes em que eu quis desistir, colocar em meu caminho pessoas incríveis que me estenderam a mão e me incentivaram a persistir.

O meu mais sincero agradecimento à minha orientadora e amiga, Professora Dr<sup>a</sup>. Vanessa Probst, admirável não só profissionalmente, mas também como exemplo de ser humano, uma das pessoas mais empáticas e incríveis que tive o prazer de conhecer na vida. Minha gratidão por me ensinar e continuar a me ensinar todos os dias, por ter me dado a oportunidade de desenvolver este trabalho e por acreditar em mim.

Gratidão à minha coorientadora Larissa A. Castro, essa mulher incrível que sempre me incentivou e auxiliou, que fez a estatística parecer fácil durante as tardes de reunião, além de ser uma exímia profissional e mulher.

O meu muito obrigada à minha mãe Roseli Ap. dos Santos, pois, independente das adversidades, ela foi a melhor que ela poderia ser. Sempre fez o melhor que pôde com o que tinha e nunca deixou faltar o essencial, desdobrando-se para proporcionar o melhor, mesmo que isso significasse trabalhar mais.

Agradeço ao meu pai, Rubens Trindade da Silva, por ter me ensinado valiosas lições através das experiências da vida, que me inspiraram a buscar independência por meio do trabalho e estudo. Essa vivência me motivou a focar na minha vida profissional para superar os desafios da vida.

Expresso a minha gratidão à minha avó, Cacilda Gabriel. Em um período da minha vida, morei com ela, e nesse momento, enfrentava longas jornadas de trabalho e estudo, e ela sempre esteve ao meu lado, me apoiando, defendendo-me das críticas, e acreditando em mim mais do que eu mesma.

Agradeço a todos os colegas do grupo de pesquisa por esses anos de aprendizado e crescimento. Em especial, aos meus colegas parceiros do projeto COVID; sem vocês, nada disso seria possível.

Agradeço aos meus amigos que, sempre que eu me questionava onde estava Deus na minha vida, esses queridos apareciam, incentivavam-me, ouviam-me, e aqueles que, mesmo de longe, ainda torcem por mim, em especial, àqueles que de

alguma forma mudaram a minha vida nos dois últimos anos.

Agradeço a todos os pacientes que tive o prazer de atender e a quem pude compartilhar do meu conhecimento, àqueles a quem pude auxiliar na primeira saída do leito, no primeiro passo ou até mesmo numa despedida mais leve e mais humanizada.

Por fim, agradeço à minha eu de 13 anos, que decidiu que teria uma vida nova, uma vida diferente, que, independentemente das condições em que eu me encontrava, minha realidade poderia ser outra, e que eu merecia essa mudança. Mesmo diante de tantas adversidades, dúvidas e medos, ela preferiu acreditar que a educação mudaria sua própria história!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

*“ Se queres prever o futuro, estuda o passado.”*

Confúcio

Silva, Natália Trindade. **PREDITORES DE FALHA NO DESMAME DA VENTILAÇÃO PULMONAR MECÂNICA EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19.** 2024. 65 páginas. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Norte do Paraná [UNOPAR])– Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

## RESUMO

**Introdução:** Durante a pandemia de COVID-19, uma importante parcela dos indivíduos acometidos cursou com insuficiência respiratória aguda e necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI). Uma vez que esse suporte se torna necessário, grandes são os esforços para conduzir um desmame ventilatório bem-sucedido e prevenir os efeitos deletérios associados ao uso prolongado de pressão positiva. Portanto, identificar as características clínicas de pacientes acometidos pela COVID-19 que obtiveram falha ou sucesso no desmame ventilatório pode fornecer subsídios para otimizar o manejo ventilatório. **Objetivo:** Identificar preditores de falha no desmame da ventilação mecânica de pacientes acometidos pela COVID-19, internados em um hospital de referência. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo. As seguintes informações foram obtidas por meio de análise de prontuário eletrônico: dados pessoais, clínicos, parâmetros da VMI e de mecânica ventilatória nas primeiras 72 horas, tempo de VMI, de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e hospitalar, desfecho de alta ou óbito. Foram incluídos todos os indivíduos diagnosticados com COVID-19, internados em um hospital terciário do sul do Brasil entre março de 2020 e abril de 2021,  $\geq 18$  anos de idade e que necessitaram de VMI. Os indivíduos que atingiram os critérios de desmame da ventilação mecânica foram separados em dois grupos: sucesso (SD) e falha (FD) no desmame. SD foi definido como retirada da prótese orotraqueal sem a necessidade de novo procedimento de intubação em até 48 horas ou, no caso de pacientes traqueostomizados, desconexão da ventilação mecânica por um período de  $\geq 48$  horas sem retorno da VMI. **Resultados:** Foram incluídos 2.198 indivíduos no estudo, dentre os quais, 229 (56 [45-65] anos, 129 homens, índice de massa corpórea 29 [25-33] Kg/m<sup>2</sup>) preencheram os critérios para desmame ventilatório e permaneceram nas análises (SD: n=180; 96 homens e FD: n=49; 33 homens). Os indivíduos do grupo SD se mostraram mais novos (SD 55 [43-63] vs FD 62 [52-70] anos;  $p < 0,0001$ ), além de terem permanecido menos tempo na UTI (SD 17 [10-27] vs FD 31 [17-47] dias;

$p < 0,0001$ ) e menos tempo em VMI (SD 13 [7-20] vs FD 28 [18-40] dias;  $p < 0,0001$ ). A idade (OR [IC 95%] 1,070 [1,023 - 1,119]), o tempo de internação hospitalar (OR [IC 95%] 0,939 [0,888 - 0,993]), o tempo em VMI (OR [IC 95%] 1,147 [1,066 - 1,236]) e a *driving pressure* (OR [IC 95%] 4,215 [1,004 - 17,703]) se mostraram preditores de falha no desmame ventilatório, independente do sexo e do número de comorbidades. A proporção de indivíduos que evoluíram para óbito foi significativamente maior no grupo FD (FD: 69% vs SD: 24%;  $p < 0,0001$ ). **Conclusão:** Indivíduos acometidos pela COVID-19, com idade mais avançada, mecânica ventilatória mais comprometida e que permanecem por mais tempo em VMI, constituem um grupo específico que apresenta maiores chances de falha no desmame ventilatório. Portanto, atenção especial deve ser dada a esse grupo, a fim de minimizar as consequências deletérias no insucesso do desmame, com o aumento da mortalidade associada às falhas de extubação.

**Palavras-chaves:** COVID-19, desmame, respiração artificial, intubação, hospital universitário, Unidade de Terapia Intensiva.

Silva, Natália Trindade. **Predictors of weaning failure from mechanical pulmonary ventilation in patients affected by COVID-19.** 2024. 65 pages. Master's dissertation of the postgraduate Program in Rehabilitation Sciences (Associated Program between the State University of Londrina [UEL] and Northern University of Parana [UNOPAR])– State University of Londrina, Londrina, 2024.

#### ABSTRACT

**Background:** During the COVID-19 pandemic, a significant portion of affected individuals experienced acute respiratory failure and the need for invasive mechanical ventilation (IMV). Once this support becomes necessary, substantial efforts are made to conduct a successful ventilatory weaning process and prevent deleterious effects associated with prolonged positive pressure usage. Therefore, identifying the clinical characteristics of COVID-19 patients who either experienced failure or success in ventilatory weaning can provide insights to optimize ventilatory management. **Aim:** To identify predictors of weaning failure from invasive mechanical ventilation (IMV) in patients with COVID-19. **Methods:** This is a retrospective cohort study, data were obtained from medical records: personal data; clinical data, IMV parameters, ventilatory mechanics, time on IMV, hospital and intensive care unit (ICU) length of stay, day of discharge or death. All individuals with COVID-19 admitted between March 2020 and April 2021, aged  $\geq 18$  years and who required IMV were included. They were separated into two groups: weaning success (WS) and failure (WF). Success was defined as orotracheal prosthesis removal without reintubation within 48 hours or, for tracheostomised patients, disconnection of mechanical ventilation for a period  $\geq 48$  hours. **Results:** 2.198 individuals were included, among them 528 (52[39-61] age, 195 men, body mass index 29 [26-34] Kg/m<sup>2</sup>) met the criteria for weaning and were analyzed (WS: n=380, 195men; WF: n=49, 33 men). Individuals in the WS group were younger (WS 52 [39-61] vs WF 56[47-67] years;  $p < 0.0001$ ), besides spending less time in the ICU (WS 16[10-27] vs WF 31[17-47] days;  $p < 0.0001$ ) and on IMV (WS 13 [7-20] vs WF 229[14-45] days;  $p < 0.0001$ ). Age (OR [95%CI] 1,028 [1,005-1,052]), length of hospital stay (OR[95%CI] 0,963 [0,937-0,990]), time on IMV (OR[95%CI] [IC95%]1,103 [1,059-1,149]) and driving pressure (OR[95%CI] 750 [1,344-10,466]) were predictors of weaning failure, regardless of gender and comorbidities. The proportion of individuals who died was higher in the WF group (WF 69% vs WS 24%;  $p < 0.0001$ ). **Conclusion:** Individuals with COVID-19 who are older, present compromised ventilatory mechanics and remain on IMV for a longer period are more

likely to fail in ventilatory weaning. Therefore, special attention should be given to this group, to minimize the deleterious consequences of weaning failure.

**Keywords:** COVID-19, Weaning, artificial respiration, Intubation, university hospitals, Intensive Care Unit.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das características da amostra total do estudo.....	37
Tabela 2. Preditores de falha no desmame ventilatório de indivíduos com COVID-19. .....	40

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do estudo.....	35
Figura 2. Diferença na proporção de indivíduos que faleceram ou obtiveram alta hospitalar entre os grupos SD e FD. ....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19	Doença causada em humanos após infecção pelo vírus SARS-CoV-2
ECA2	Enzima conversora de angiotensina
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio
HU-UEL	Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina
IOT	Intubação Orotraqueal
IRpA	Insuficiência respiratória aguda
Kg	Quilogramas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
PSV	Pressão de suporte ventilatório
RT-PCR	Transcrição reversa e reação em cadeia da polimerase
SARS-CoV	Vírus da família do coronavírus responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS).
SARS-CoV-2	Vírus da família do coronavírus responsável por causar a doença COVID-19
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
UTI	Unidade de terapia intensiva
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PCV	Ventilação controlada a pressão
VCV	Ventilação controlada a volume
VMI	Ventilação mecânica invasiva
VMNI	Ventilação mecânica não invasiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO .....</b>	<b>15</b>
2.1 COVID-19 .....	15
2.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA.....	16
2.3 VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA E INVASIVA NA COVID-19.....	18
2.4 DESMAME VENTILATÓRIO NA COVID-19.....	19
<b>3 ARTIGO ORIGINAL.....</b>	<b>21</b>
<b>4 CONCLUSÃO GERAL .....</b>	<b>41</b>
<b>7 ANEXOS .....</b>	<b>48</b>
ANEXO A.....	48
ANEXO B.....	50
.....	56
ANEXO C.....	57
.....	65

## 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa altamente contagiosa causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2)<sup>[1-3]</sup>. Os sintomas mais comuns incluem febre, tosse e dispneia e os menos comuns incluem dor de garganta, anosmia, disgeusia, anorexia, náusea, mal-estar, mialgias e diarreia<sup>[1,4,5]</sup>.

A maioria dos pacientes com COVID-19 leve (definida como ausência de pneumonia viral e hipoxemia) podem ser tratados em ambiente ambulatorial ou em casa. Pacientes com COVID-19 moderada (com a presença de pneumonia, porém sem hipoxemia) ou grave (que apresentam dispneia, hipoxemia ou infiltrados pulmonares > 50%), necessitam de avaliação presencial e monitoramento rigoroso. Além disso, a doença pode progredir rapidamente e exigir hospitalização<sup>[6-8]</sup>. Aproximadamente 17% a 35% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 são tratados em unidades de terapia intensiva (UTI)<sup>[6,9-11]</sup>. Diferentes abordagens terapêuticas são empregadas no tratamento dos pacientes internados, como, por exemplo, posicionamentos, medicamentos e ventilação mecânica não invasiva (VMNI)<sup>[1,6,12,13]</sup>. Tais intervenções visam reduzir a necessidade de intubação orotraqueal (IOT). No entanto, há um grande percentual (29% a 91%) que necessita de ventilação mecânica invasiva (VMI), devido à insuficiência respiratória hipoxêmica causada pela COVID-19<sup>[11-13]</sup>.

A VMI tem como principal objetivo facilitar a troca gasosa, reduzir o trabalho muscular respiratório, reverter a hipoxemia e resolver a insuficiência respiratória aguda (IRpA), reestabelecendo, assim, as funções ventilatórias normais<sup>[14-17]</sup>. A partir do momento em que o paciente consegue reverter o quadro que o levou a necessitar da VMI, são iniciados os processos de desmame ventilatório. Existem diretrizes<sup>[18-20]</sup> para que o procedimento seja bem-sucedido e para prevenir complicações associadas ao uso prolongado da VMI. É definido como “sucesso de desmame ventilatório” quando o paciente fica pelo menos 48 horas fora do suporte ventilatório, e a falha ocorre quando há a necessidade de retornar à VMI nas 48 horas após a extubação<sup>[18,20-24]</sup>.

Portanto, identificar as características clínicas de pacientes acometidos pela COVID-19 que obtiveram falha ou sucesso no desmame ventilatório pode fornecer subsídios para otimizar o manejo ventilatório.

## OBJETIVO

Identificar preditores de falha no desmame da ventilação mecânica de pacientes acometidos pela COVID-19, internados em um hospital de referência.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

### 2.1 COVID-19

A doença COVID-19 teve seu início no final de 2019, em Wuhan, na China, e ganhou notoriedade devido ao surto da infecção pelo vírus SARS-CoV-2. O início da disseminação foi um marco histórico na saúde global<sup>[2,27,28]</sup>. O paciente zero foi relatado em dezembro de 2019<sup>[27]</sup>. Os primeiros casos estavam associados a um mercado de frutos do mar, sugerindo origem zoonótica. O surto inicial foi oficialmente comunicado à Organização Mundial da Saúde (OMS) em 31 de dezembro de 2019 e, desde então, o vírus se espalhou globalmente<sup>[12,29,30]</sup>.

A propagação do vírus ocorre por meio de gotículas de uma pessoa contaminada. No entanto, o contágio também pode acontecer por contato direto com superfícies que contenham o patógeno<sup>[9,31,32]</sup>. Essa rápida transmissão de pessoa para pessoa, facilitada por um conjunto de fatores, permitiu que rapidamente o agente causador da infecção transcendesse fronteiras geográficas e se propagasse de forma exponencial em um curto espaço de tempo<sup>[5,9]</sup>.

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a COVID-19 como uma pandemia. Em fevereiro de 2020, foi identificado o primeiro caso no Brasil<sup>[9,27,33,34]</sup>. A disseminação ocorreu de forma rápida e em proporções exorbitantes, pois muitos pacientes tinham sintomas leves como de uma gripe comum ou passavam assintomáticos pela infecção. Isso contribuiu para que o vírus se dispersasse por diversos continentes, resultando em uma pandemia<sup>[9]</sup>.

O diagnóstico da COVID-19 se dá por meio de análise laboratorial como cultura viral e sorologia, sendo o método de análise RT-PCR considerado padrão ouro<sup>[2,9,25]</sup>. A enfermidade apresenta variação na gravidade, os sintomas podem ser similares aos da gripe comum (como febre, tosse e coriza), compreendendo potencial de evoluir à insuficiência respiratória aguda (IRpA)<sup>[2,9,27,28,31,35]</sup>.

A doença pode ser classificada como: infecção assintomática (indivíduos que apresentam o diagnóstico da doença por meio de um teste laboratorial positivo, porém

não apresentam sintomas), doença leve (presença de sintomas – febre, tosse, cefaleia, mas sem dispneia e sem alterações radiológicas), doença moderada (indivíduos com sintomas clínicos e/ou evidência radiológica de doença no trato respiratório inferior) e doença grave (presença de saturação de oxigênio menor que 94% em ar ambiente, taquipneia, infiltrados pulmonares > 50% do volume pulmonar total e/ou IRpA)<sup>[4,10,36–39]</sup>.

Em um estudo com 44.672 pacientes com COVID-19 na China, 81% tiveram manifestações leves, 14% graves e 5% críticas (definidas por insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos)<sup>[40]</sup>. Um estudo com 20.133 indivíduos hospitalizados com COVID-19 no Reino Unido relatou que 17,1% foram internados em unidades de alta dependência ou UTI<sup>[8]</sup>.

No Brasil, assim como em grande parte do mundo, os dados apontam que aproximadamente 17% a 35% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 são tratados em UTI, mais comumente devido à insuficiência respiratória hipoxêmica<sup>[5,10,13,41,42]</sup>. Entre os pacientes internados na UTI com COVID-19, 29% a 91% necessitam de ventilação mecânica invasiva<sup>[8,41]</sup>. Além da insuficiência respiratória, pacientes hospitalizados podem desenvolver lesão renal aguda (9%), disfunção hepática (19%), disfunção de sangramento e coagulação (10%-25%) e choque séptico (6%)<sup>[43]</sup>.

## 2.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

A fisiopatologia da COVID-19 é delicada e seguida por uma série de eventos multifacetados. Inicialmente, ocorre a entrada do SARS-CoV-2 nas células epiteliais do trato respiratório, isso desencadeia uma série de eventos, sendo o primeiro a ligação da proteína viral *Spike* ao receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) nas células do trato respiratório, sobretudo as células epiteliais do tipo II, nos pulmões. A entrada do vírus desencadeia uma resposta inflamatória, conhecida como tempestade de citocinas <sup>[9,26,27]</sup>.

Acontece, então, a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferons, essa resposta imunológica exacerbada pode resultar em uma inflamação difusa dos pulmões, contribuindo para a pneumonia grave<sup>[26,28,29]</sup>.

O vírus pode migrar para outros órgãos, como o coração, rins e sistema nervoso, o que confirma a versatilidade do SARS-CoV-2 em afetar os diversos sistemas

e é assegurado pela presença de receptores da ECA2 nos tecidos. As manifestações clínicas adicionais podem incluir comprometimento renal, danos neurológicos, gastrointestinais, miocardite, disfunção endotelial, além de fenômenos tromboembólicos, dificultando ainda mais um desfecho favorável para esses doentes<sup>[26]</sup>.

Muitos pacientes nesta condição cursam com IRpA, com tratamento lento e prognóstico reservado, permanecem, muitas vezes, dependentes de VMI por longos períodos e comumente evoluem com lesões pulmonares importantes, causando dificuldade no desmame da VMI<sup>[30-32]</sup>.

A evolução do paciente afetado pela COVID-19 para a IRpA é um dos aspectos mais críticos e potencialmente letais da doença. Conforme a infecção progride, a resposta imunológica hiperativa pode ocorrer, amplificando o dano pulmonar e a combinação desses fatores pode levar ao desenvolvimento da SDRA<sup>[17,33,34]</sup>.

Retratada pela primeira vez em 1967, a SDRA foi definida como aumento da permeabilidade alvéolo-capilar, edema pulmonar causado pelo extravasamento de líquido rico em proteínas para o interior dos alvéolos, lesão epitelial principalmente das células do tipo II e, conseqüentemente, menor produção e secreção do surfactante<sup>[35]</sup>.

Quando o paciente apresenta pneumonia grave, pode ocorrer também a trombose microvascular, essa formação de coágulos contribui para complicações vasculares e cardíacas, muitas vezes esse doente evolui para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). As imagens radiológicas frequentemente revelam opacidades bilateral nos pulmões, o que pode ser indicativo de danos extensos<sup>[8,36-39]</sup>.

É comum que pacientes acometidos pela COVID-19 cursem com IRpA e desenvolvam SDRA. o que provoca um aumento do estímulo no centro respiratório desses indivíduos <sup>[38,40]</sup>.

Os neurônios ventrais mais serão estimulados, em razão do aumento na produção de CO<sub>2</sub>, já o centro pneumotáxico enviará sinais inibitórios para o grupo inspiratório dorsal, modulando sua atividade, isso faz com que um novo ciclo se inicie precocemente, aumentando a frequência respiratória, como tentativa de aumentar a ventilação minuto, isso traz como conseqüências aumento na atividade muscular respiratória, resultando em esforço inspiratório mais intenso<sup>[11,36,41]</sup>.

Em tal condição não é possível que ocorra a contração do diafragma e expansão dos pulmões de forma gradual. Isso faz com que a quantidade ar que entra

nos pulmões não entre de maneira homogênea, ocasionando o aumento do espaço morto alveolar, redução na complacência pulmonar e um aumento na resposta ventilatória central ao CO<sub>2</sub><sup>[36]</sup>.

Essas oscilações na pressão pleural, causam altas pressões transpulmonares e volumes correntes exacerbados. Tal condição leva ao aumento do estresse no tecido pulmonar, o qual é significativamente afetado pela perda de aeração decorrente do processo da doença, resultando no conhecido "*baby lung*"<sup>[7,41,42]</sup>.

### 2.3 VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA E INVASIVA NA COVID-19

No cenário de pacientes com COVID-19 que cursam com SDRA moderada a grave, a ventilação mecânica não-invasiva (VMNI) pode ser um excelente coadjuvante no tratamento, o suporte ventilatório não invasivo pode ser empregado de forma segura em pacientes que apresentem aumento do trabalho respiratório, visando reestabelecer a homeostasia do sistema respiratório<sup>[39,43]</sup>.

Alguns estudos apontam que a VMNI consegue reduzir as taxas de IOT (intubação orotraqueal) em pacientes com COVID-19, por melhorar a homogeneidade do tecido pulmonar. Isso facilita as trocas gasosas e promove a redução do trabalho respiratório, diminuição do tempo de exposição a elevadas concentrações de oxigênio e a ocorrência de lesão pulmonar autoinfligida<sup>[1,13,44,45]</sup>.

Em alguns casos, somente a ventilação mecânica não invasiva (VMNI) não é capaz de reverter o quadro de IRpA, sendo necessária a intubação orotraqueal (IOT) e a instalação da VMI, e é muito importante que a equipe reconheça prontamente os sinais de falha e evite postergar a intubação<sup>[8,44,46]</sup>.

A VMI tornou-se uma intervenção crucial no tratamento de pacientes gravemente afetados pela COVID-19. À medida que a doença pode evoluir, a VMI é necessária para oferecer suporte aos pulmões comprometidos. Essa intervenção não apenas auxilia na oxigenação do sangue, mas também alivia a carga de trabalho do sistema respiratório do paciente, permitindo que o corpo se reestabeleça<sup>[14-16,22,47]</sup>.

Durante a VMI, os principais objetivos são evitar a deterioração pulmonar por meio do melhor controle da PEEP, do volume minuto, e da frequência respiratória com o intuito de reduzir a pressão transpulmonar e estresse vascular, otimizando o aporte necessário de oxigênio<sup>[7]</sup>.

No entanto, seu uso está associado a contratempos, como a ocorrência de lesões pulmonares induzidas pelo ventilador, destacando a importância da

monitorização cuidadosa e da adaptação personalizada dos parâmetros ventilatórios para otimizar o suporte respiratório e promover uma recuperação mais rápida e eficaz, permitindo que o paciente seja extubado o mais breve possível<sup>[20,22-24,48]</sup>.

## 2.4 DESMAME VENTILATÓRIO NA COVID-19

Considerando que, na evolução da doença, há um grande número de pacientes com necessidade de VMI por IRpA, e sendo a COVID-19 uma condição relativamente nova, com um perfil heterogêneo dos pacientes, é muito peculiar a avaliação e decisão a respeito de quando iniciar o desmame ventilatório nessa população<sup>[8,38,40]</sup>.

Segundo o Consenso Brasileiro de 2013 e as Diretrizes Brasileiras de ventilação mecânica<sup>[18]</sup>, o desmame ventilatório deve ser um processo gradual, definido como o método de progresso entre a VMI e a respiração espontânea, em pacientes submetidos à VMI por um período > 24 horas<sup>[18,20,48,49]</sup>.

Para realizar tal processo, é necessário que algumas condições sejam atendidas, tais como: suspensão de sedativos e bloqueadores neuromusculares, resolução da causa que levou à necessidade da ventilação invasiva, pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ )  $\geq$  60 mmHg com fração inspirada de oxigênio ( $\text{FiO}_2$ )  $\leq$  0,4 e pressão positiva ao final da expiração (PEEP) entre 5 a 8 cmH<sub>2</sub>O, estando o paciente no seu melhor momento clínico<sup>[20,49,50]</sup>.

O paciente também precisa realizar os esforços inspiratórios eficazes, ser capaz de proteger a via aérea, ter capacidade de se manter em respiração espontânea com o mínimo de suporte possível, estar hemodinamicamente estável e passar no teste de respiração espontânea a fim de evitar falhas no procedimento<sup>[51,52]</sup>.

É considerado sucesso no desmame ventilatório quando o paciente é capaz de permanecer, no mínimo, 48 horas fora da VMI, ou seja, em ventilação espontânea. A falha no desmame ventilatório ocorre quando há a necessidade de retornar à VMI dentro desse período (<48 horas)<sup>[18]</sup>.

O desmame ventilatório pode ser classificado em três tipos: desmame simples, quando a extubação é bem-sucedida na primeira tentativa sem falhas; desmame difícil, quando o paciente falha na primeira tentativa, mas consegue ser extubado com sucesso após menos de três testes de respiração espontânea (TRE) ou em menos de sete dias; e desmame prolongado, que ocorre quando são necessários três ou mais

TRE ou um período superior a sete dias após a primeira falha para que a extubação seja bem-sucedida [48,49].

O processo de desmame ventilatório no paciente com diagnóstico de COVID-19 foi extremamente árduo e sem muita previsibilidade, dado a heterogeneidade dos pacientes e tratamentos ofertados, não havendo um consenso ou orientações específicas de como e quando iniciar o processo de desmame ventilatório nessa população[21,53,54].

### 3 ARTIGO ORIGINAL

#### **PREDITORES DE FALHA NO DESMAME DA VENTILAÇÃO PULMONAR MECÂNICA EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19.**

Natália Trindade da Silva, Ms<sup>1,3,4</sup>; Larissa Araújo de Castro, PhD<sup>3</sup>, Carrie Chueiri Ramos Galvan, PhD<sup>1,2,3,4</sup>; Josiane Marques Felcar, PhD<sup>1,2,3,4</sup>; Ercy Mara Cipulo Ramos, PhD<sup>5</sup>, Vanessa Suziane Probst, PhD<sup>1,2,3,4</sup>.

<sup>1</sup> Programa de mestrado e doutorado em ciências da reabilitação, Universidade Estadual de Londrina (UEL) e Universidade Norte do Paraná (UNOPAR), Londrina, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Brasil.

<sup>3</sup> Hospital Universitário, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Brasil.

<sup>4</sup> Centro de Pesquisa e Pós-graduação em Saúde (CEPPOS), Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná.

<sup>5</sup>Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Presidente Prudente, Brasil.

#### **Contribuição dos Autores:**

Ms. Natália Trindade da Silva: revisão de literatura, coleta de dados, desenho do estudo, análise de dados, preparação do manuscrito, revisão do manuscrito.

Dra. Carrie Chueiri Ramos Galvan: coleta de dados, desenho do estudo, análise de dados, manuscrito, revisão do manuscrito.

Dra. Josiane Marques Felcar: desenho do estudo, revisão do manuscrito.

Dra. Larissa Araújo de Castro: desenho do estudo, análise de dados, preparação e revisão do manuscrito.

Dra. Vanessa Suziane Probst: desenho do estudo, análise de dados, preparação e revisão do manuscrito.

Dra. Ercy Mara Cipulo Ramos: desenho do estudo, revisão do manuscrito.

O estudo foi realizado no Centro de Pesquisa e Pós graduação em Saúde (CEPPOS) e no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

Ms. Natália apresentou resultados preliminares desta pesquisa no Congresso Anual da Sociedade Respiratória Europeia, de 9 a 13 de setembro de 2023, em Milão, Itália.

### **Apoio Financeiro:**

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

Todos os autores declaram não ter conflitos de interesses para divulgar.

### **Autor correspondente:**

Vanessa Suziane Probst, PhD

Departamento de Fisioterapia – Centro de Ciências da Saúde, Hospital Universitário de Londrina, Avenida Robert Koch, 60 – Vila Operária, 86038-350 - Londrina, Paraná, Brasil

E-mail: [vanessaprobst@uel.br](mailto:vanessaprobst@uel.br)

**Resumo:**

**Introdução:** Durante a pandemia de COVID-19, muitos pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI). Identificar as características clínicas de pacientes acometidos pela COVID-19 que obtiveram falha ou sucesso no desmame ventilatório pode fornecer subsídios para otimizar o manejo ventilatório. **Objetivo:** Identificar preditores de falha no desmame da VMI em pacientes com COVID-19, internados em um hospital de referência. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo. Foram obtidos em prontuários: dados pessoais, clínicos, parâmetros de VMI, mecânica ventilatória, tempo de VMI, tempo de internação hospitalar e na unidade de terapia intensiva (UTI), dia da alta ou óbito. Eles foram separados em dois grupos: sucesso do desmame (SD) e falha no desmame (FD). **Resultados:** Foram incluídos 2.198 indivíduos, dentre eles 528 preencheram os critérios para desmame e foram analisados (SD: n=380; 195 homens; FD: n=148; 89 homens). Os indivíduos do grupo SD eram mais jovens (SD 52 [39-61] vs FD 56[47-67] anos;  $p<0,0001$ ), além de passarem menos tempo na UTI (SD 16[10-27] vs FD 29[14-45] dias;  $p<0,0001$ ) e em VMI (SD 12 [7-20] vs FD 25 [14-37] dias;  $p<0,0001$ ). Idade (OR[IC95%]1,028 [1,005-1,052]), tempo de internação (OR[IC95%]0,963 [0,937-0,990]), tempo de VMI (OR[IC95%]1,103 [1,059-1,149]) e a *Drive Pressure* (OR3,750 [1,344-10,466]) foram preditores de falha no desmame, independentemente do sexo e das comorbidades. A proporção de indivíduos que faleceram foi maior no grupo FD (FD 62% vs SD 38%;  $p<0,0001$ ). **Conclusão:** Indivíduos com COVID-19 mais velhos, que apresentam mecânica ventilatória comprometida e permanecem em VMI por maior período têm maior probabilidade de falhar no desmame ventilatório.

**Palavras-chave:** COVID-19, desmame, respiração artificial, Intubação, hospitais universitários, Unidade de Terapia Intensiva.

## Introdução

A COVID-19 é uma doença infecciosa altamente contagiosa causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2)<sup>[1]</sup> que emergiu como um desafio global, impactando a saúde pública, a economia e as relações sociais em todo o mundo<sup>[55]</sup>. A doença apresenta uma gama de sintomas, variando de leves a graves, e sua propagação rapidamente atingiu números exponenciais, e em março de 2020 foi oficialmente designada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>[3,9,56]</sup>.

Esse vírus se liga facilmente por meio de uma interação da proteína *Spike* com células respiratórias, o que desencadeia uma resposta inflamatória, a qual pode progredir para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Além do sistema respiratório, o SARS-CoV-2 exibe um impacto multifacetado em órgãos como coração, rins e sistema nervoso<sup>[9,57,58]</sup>.

A diversidade de manifestações clínicas da COVID-19 abrange desde sintomas leves até casos graves que evoluem para insuficiência respiratória aguda (IRpA)<sup>[4,34,59]</sup>. Nesses casos, ocorre uma tempestade de citocinas e formação de coágulos, contribuindo para complicações vasculares. Quando ocorre SDRA com evolução para IRpA, a enfermidade apresenta maiores desafios no tratamento e, frequentemente, é necessário a implementação de ventilação mecânica não invasiva (VMNI) ou invasiva (VMI) para o tratamento<sup>[8,35,60]</sup>.

A VMI tornou-se uma intervenção crucial no tratamento de pacientes gravemente afetados pela COVID-19<sup>[14,17,61]</sup>, principalmente aqueles que não tem indicação e/ou que não respondem bem à VMNI<sup>[14]</sup>. Não só auxilia na oxigenação do sangue, mas também alivia a carga de trabalho do sistema respiratório do paciente, permitindo que o corpo combata a infecção<sup>[61,62]</sup>.

No entanto, seu uso está associado a contratempos, como a possível ocorrência de lesões pulmonares induzidas pelo ventilador, destacando a importância da monitorização cuidadosa e da adaptação personalizada dos parâmetros ventilatórios para otimizar o suporte respiratório e promover uma recuperação mais rápida e eficaz<sup>[16,63]</sup>.

Outro desafio é o processo de desmame ventilatório, que se trata da retirada do paciente da VMI, e pode ser classificado em: desmame simples, quando ocorre a extubação sem falha após a primeira tentativa; desmame difícil quando o paciente falha na primeira tentativa de extubação, no entanto precisa de menos de 3 testes de

respiração espontânea (TER), ou menos de sete dias para ser extubado com sucesso; e desmame prolongado quando se necessita de 3 ou mais TRE ou um período maior a 7 dias após a primeira falha para que o paciente atinja a extubação com sucesso<sup>[48,49]</sup>.

Na COVID-19, os desmame é complexo, intrincado pela heterogeneidade dos pacientes<sup>[24,64]</sup>. A avaliação cuidadosa do perfil clínico é essencial para determinar o momento apropriado de iniciar o processo. Pré-requisitos incluem a suspensão de sedativos, resolução das causas subjacentes da VMI e manutenção da estabilidade hemodinâmica<sup>[18,20,50,65]</sup>.

O sucesso no desmame é consolidado quando o paciente permanece em ventilação espontânea por um período mínimo de 48 horas<sup>[18]</sup>. A compreensão aprofundada desses processos é imperativa diante dos desafios complexos no manejo de pacientes com COVID-19, nos quais se observa uma prevalência elevada de falhas de extubação e óbitos pós-desmame<sup>[61,62,66]</sup>.

Diante disso, o objetivo do presente estudo foi identificar preditores de falha no desmame da ventilação mecânica de pacientes acometidos pela COVID-19, internados em um hospital de referência.

## **Métodos**

### **Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, com dados coletados dos prontuários de pacientes com diagnóstico de COVID-19 internados no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU-UEL) no período de março de 2020 a Julho de 2022.

A amostra foi de conveniência, composta por 2.198 indivíduos, de ambos os sexos, com idade de 18 anos ou mais, submetidos à VMI.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina (parecer 4.327.528).

### **Procedimentos de coleta**

Os dados foram coletados por meio das informações registradas no prontuário eletrônico do HU-UEL. Foram coletadas informações sobre: perfil antropométrico,

sintomas, presença de comorbidades, percentual de comprometimento pulmonar na tomografia computadorizada de tórax, exames laboratoriais, data da intubação orotraqueal, tempo de ventilação mecânica, parâmetros da ventilação mecânica, tratamento fisioterapêutico recebido, duração da internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e internação total, necessidade de reintubação ou reconexão à VMI e data da alta hospitalar ou óbito.

Sucesso no desmame da VMI foi definido como retirada da prótese orotraqueal sem a necessidade de novo procedimento de intubação em até 48 horas, ou reconexão do paciente traqueostomizado pelo período  $\geq 48$  horas, sem necessidade de ser reconectado ao ventilador mecânico. Aqueles pacientes que necessitaram ser reconectados à ventilação mecânica invasiva quando em traqueostomia ou reintubados no período  $< 48$  horas após o procedimento, foram considerados como falha.

A amostra total foi separada em grupos para fins de análise, sendo eles: SD (àqueles que obtiveram sucesso no desmame da VM, ou seja, que foram extubados ou desconectados da VM e não tiveram a necessidade de ser re-intubados ou reconectados num período menor que 48 horas); FD (àqueles que não obtiveram sucesso no desmame da VMI); SCD (àqueles que ficaram em pressão de suporte ventilatório [PSV], mas não foram extubados ou desconectados da VM ou seja àqueles que não chegaram a passar pelo processo de desmame, pois foram transferidos ou evoluíram a óbito antes). A Figura 1 mostra o fluxograma do estudo.

## **Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada pelos softwares *Statistical Package for the Social Sciences-23*® (SPSS, EUA) e GraphPad Prism®. As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à distribuição de normalidade pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Devido à distribuição não normal das variáveis, estas foram apresentadas como mediana [intervalo interquartilico]. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequência absoluta e relativa. Para avaliação das variáveis categóricas, foi utilizada a análise univariada por meio do teste exato de *Fisher*. Os indivíduos estudados foram separados em três grupos para comparação: Sucesso (SD); Falha (FD) e sem critério para desmame (SCD). Tais comparações foram feitas por meio do teste Kruskal-Wallis. Objetivo primário foi definir os preditores de falha para o desmame da ventilação mecânica, já os desfechos secundários foram identificar o tempo de permanência na

UTI, tempo total de internação hospitalar, reinternação e taxas de mortalidade. A significância estatística foi estipulada em  $P < 0,05$ . Para identificar os preditores de falha e desmame empregamos o método de regressão linear, utilizando a abordagem *forward stepwise* para analisar a relação entre as variáveis independentes e dependentes selecionadas, utilizamos o critério de inclusão baseado em estatísticas como valor-p, coeficiente de determinação ajustado ( $R^2$  ajustado), OR (*odds ratio*), intervalos de confiança.

## Resultados

Foram incluídos 2.198 indivíduos, dentre eles 528 preencheram os critérios para desmame e foram analisados (SD n=380; 195 homens; FD n=148; 89 homens). Os indivíduos do grupo SD eram mais jovens (SD 52 [39-61] vs FD 56 [47-67] anos;  $p < 0,0001$ ), além de passarem menos tempo na UTI (SD 16 [10-27] vs FD 29 [14-45] dias;  $p < 0,0001$ ) e em VMI (SD 12 [7-20] vs FD 25 [14-37] dias;  $p < 0,0001$ ). As informações acerca de todos os desfechos estudados encontram-se na Tabela 1.

As seguintes variáveis foram incluídas em análise multivariada: idade, sexo, IMC, número de comorbidades, funcionalidade, tempo de internação hospitalar, tempo até a intubação orotraqueal, tempo em VM, volume corrente e *driving pressure*. Nesta análise, a idade, o tempo de internação hospitalar, o tempo em VM e pertencer a categoria com DP  $> 15$  cmH<sub>2</sub>O permaneceram como preditores de falha no desmame ventilatório. A chance de falhar no desmame ventilatório foi maior nos indivíduos que apresentaram DP  $> 15$  cmH<sub>2</sub>O, além de aumentar em 2,8% a cada ano incrementado na idade e 10,3% a cada dia a mais de VM.

Foi encontrada maior chance de falha no desmame ventilatório dos indivíduos que permaneceram menos tempo no hospital, bem como a proporção de indivíduos que evoluíram para óbito foi significativamente maior nesse grupo (FD: 62% vs SD: 38%;  $p < 0,0001$ ) (Figura 2).

## Discussão

As pesquisas indicavam que os indivíduos mais afetados pela COVID-19 e que necessitariam de hospitalização seriam do sexo masculino, de idade avançada, com obesidade e um maior número de comorbidades<sup>[4,10,11]</sup>. Em 2020, um estudo brasileiro

com 510 participantes corroborou esses achados<sup>[5]</sup>, dados que também se revelaram prevalentes nesta investigação, exceto com relação ao IMC onde todos os grupos apresentavam sobrepeso, esse fato pode ser explicado devido as características da amostra estudada serem muito semelhante o que pode não refletir realmente gravidade da doença em pacientes obesos em relação aos demais.

Com relação à presença de comorbidades todos pacientes desse estudo apresentavam em sua grande maioria pelo menos uma comorbidade, mas os pacientes do SCD se destoam significativamente do grupo FD apresentando maior número de comorbidades o que muitas vezes está relacionado com uma menor funcionalidade.

Estudos já demonstram que o declínio funcional em pacientes hospitalizados por COVID-19 está ligado a um pior desfecho, uma vez que a redução da funcionalidade está associada a maiores complicações osteomioarticulares, cardiorrespiratórias e maior mortalidade<sup>[53,54,67]</sup>. Notamos que os pacientes do grupo SCD eram claramente menos funcionais que os pacientes que falharam no desmame, e esse fato pode ter impactado negativamente no desmame ventilatório.

Sobre a descrição dos achados comumente encontrados no exame de tomografia computadorizada de pacientes com COVID-19, foi demonstrado na literatura presença de opacidades em vidro fosco multilobar bilateral, com distribuição mais recorrente em regiões pulmonares periféricas<sup>[37,59]</sup>. Tal achado também foi observado no presente estudo, com a maioria dos pacientes tendo acometimento pulmonar na tomografia computadorizada de tórax do tipo vidro fosco maior que 50% da área pulmonar. Porém, não houve diferença entre os grupos em relação ao percentual de acometimento na tomografia de tórax, isso provavelmente se deve às características da amostra estudada, que foi predominantemente composta por pacientes que cursaram com a forma grave da doença, necessitando de VMI.

A VMNI ainda não é bem estabelecida em pacientes com COVID-19, é notório que quando bem indicada pode reduzir a mortalidade, no entanto não reduz os dias de internação hospitalar de maneira geral, mas é muito importante se atentar a falha terapêutica para não atrasar a IOT e aumentar o risco de mortalidade<sup>[1,12,13,44]</sup>. Devemos ressaltar que no início da pandemia não era claro os riscos e benefícios da VMNI, existia muito medo de contaminação acerca da equipe, o número de pacientes que chegavam em franca IRpA era muito alto, não existam tantos isolamentos respiratório com pressão negativa e menos ainda interfaces para todos os pacientes, mesmo assim foi possível

identificar nesse trabalho que o grupo SCD foi o que menos recebeu a terapêutica em relação aos demais.

Com relação ao manejo da ventilação mecânica, os pacientes do grupo FD e SCD ventilaram com valores de VC, FR e PEEP mais altos. Tal fato pode ser explicado devido à dificuldade do manejo da ventilação desses pacientes que muitas vezes cursavam com SDRA grave, justificando a necessidade de maiores valores de PEEP para manter boa oxigenação e os valores de DP acima de 15 cmH<sub>2</sub>O<sup>[15,48,62,68]</sup>. Grieco e colaboradores<sup>[34]</sup> verificaram que os pacientes acometidos pela COVID-19, independente da recrutabilidade, tem respostas na oxigenação frente à PEEP mais elevada.

A posição prona é amplamente utilizada no manejo de pacientes com SDRA grave em unidades de terapia intensiva, com o objetivo de melhorar a oxigenação e a ventilação pulmonar. Em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) associado à COVID-19, o decúbito ventral ajuda a redistribuir o fluxo sanguíneo nos pulmões, aumentando a perfusão nas áreas menos ventiladas e reduzindo a sobrecarga nos alvéolos comprometidos. Estudos indicam que a aplicação precoce e prolongada desse posicionamento pode reduzir a mortalidade em pacientes graves com COVID-19, tornando-se uma prática essencial no tratamento desses pacientes críticos<sup>[38,69]</sup>.

É possível identificar nesse estudo que os pacientes do grupo SD receberam mais a intervenção quando comparados com o grupo SCD. Como previamente já mencionado o serviço operava com mais de 100% da sua capacidade, uma gama de profissionais foram contratados para que fosse possível a assistência dos pacientes, mesmo com todos os esforços, não havia leitos de UTI para todos os pacientes. Muitos doentes mesmo em leitos de terapia intensiva não tinham condições clínicas para que a terapêutica fosse empregada, a combinação com: a falta de experiência das equipes, tempo, materiais e mão de obra necessária para realizar o procedimento não foi possível pronar todos os pacientes que tinham indicação para tal, muitos estavam em estado gravíssimo e evoluíram a óbito de forma precoce não sendo possível a tentativa terapêutica.

Acreditava-se que traqueostomia precoce em pacientes intubados por COVID-19 seria mais benéfica, quando realizada antes do 10º dia de intubação, iria reduzir a necessidade de sedação, facilitar desmame da ventilação mecânica e diminuir o risco de complicações associadas à intubação prolongada, entretanto os estudos demonstram

que pacientes com COVID-19 submetidos a traqueostomia precoce não apresentam melhoras funcionais significativas, menor tempo de permanência no hospital e nem mesmo melhores desfechos clínicos gerais<sup>[40,70,71]</sup>.

Contudo é possível verificar que os pacientes do grupo SD e FD foram mais submetidos ao procedimento quando comparados com os do grupo SCD, o que pode ser explicado pela alta demanda de doentes, os pacientes eram muito críticos, muitas vezes não apresentavam condições clínicas/hemodinâmicas para que o procedimento pudesse ser realizado de forma precoce, ou mesmo realizado o procedimento antes que o paciente evoluísse a óbito, dessa forma não conseguimos avaliar de fato o impacto da traqueostomia de maneira mais profunda.

Matta e colaboradores<sup>[55]</sup> observaram que a mortalidade por COVID-19 em 10 países alcançou altos índices, o grande número de pacientes que foram à óbito em um curto período é um resultado alarmante, porém, esta informação corrobora dados da literatura<sup>[66,72]</sup>, bem como do presente estudo<sup>[44,47,50]</sup>. De fato, a maioria dos pacientes da presente análise sequer conseguiu iniciar o processo de desmame.

O presente estudo demonstrou que a idade, mecânica ventilatória comprometida e maior tempo em ventilação mecânica foram preditores de falha no desmame de pacientes com COVID-19. Tais achados vêm de encontro com a literatura, já que é sabido que indivíduos que necessitam de ventilação mecânica invasiva e tem idade mais avançada, estão mais propensos a passar mais dias em VMI, apresentam maior complexidade no manejo ventilatório e isto pode contribuir para falha no desmame ventilatório e evolução à óbito<sup>[72-75]</sup>.

Baseados nos achados do presente estudo, podemos constatar que a maioria dos pacientes com COVID-19 submetidos à VMI não conseguiram iniciar o processo de desmame, evoluindo a óbito antes. Estes eram mais velhos, tiveram maior número de comorbidades e menor tempo de internação que os demais. Grande acometimento pulmonar foi igualmente observado entre os pacientes que tiveram sucesso e falha no processo de desmame. Parâmetros ventilatórios mais altos foram observados na VMI dos pacientes que falharam no desmame.

É importante mencionar, no entanto, que o hospital terciário no qual foi realizado o estudo foi centro de referência regional do sistema único de saúde para tratamento de pacientes com COVID-19, tendo recebido muitos casos extremamente graves, o que pode justificar a alta taxa de mortalidade na amostra estudada.

Apesar dos esforços, o estudo apresenta algumas limitações, como heterogeneidade da amostra com o grande número de indivíduos sem critério para desmame, o que impediu que análises mais detalhadas fossem feitas, podendo não refletir o real cenário do perfil dos pacientes tratados neste serviço.

Além disso, o manejo clínico foi se aperfeiçoando com o passar da pandemia. Assim, espera-se que novas pesquisas sejam desenvolvidas, inserindo maior número de pacientes, o que permitirá outras comparações e estudo de outros desfechos importantes.

## **Conclusão**

Indivíduos com COVID-19 mais velhos, que apresentam mecânica ventilatória comprometida e permanecem em VMI por mais tempo têm maior probabilidade de falhar no desmame ventilatório. Portanto, atenção especial deve ser dada a esse grupo, para minimizar as consequências deletérias do fracasso do desmame.

## **Reconhecimentos**

Todos os autores agradecem aos colegas do grupo de Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina – Brasil e à CAPES pela contribuição ao estudo.

## **Referências**

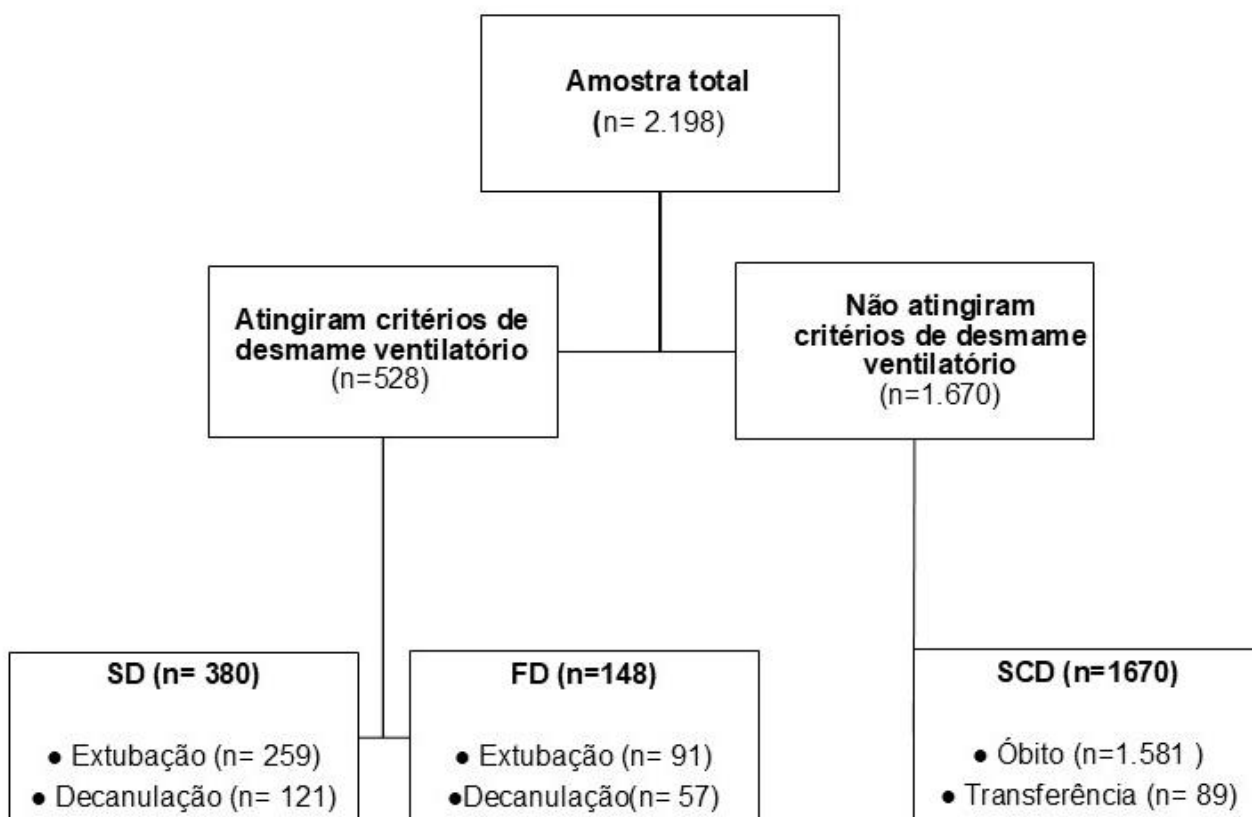
1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Dorado JH, Navarro E, Plotnikow GA, Gogniat E, Accoce M; EpVAr Study Group. Epidemiology of Weaning From Invasive Mechanical Ventilation in Subjects With COVID-19. *Respir Care*. 2023 Jan;68(1):101-109. doi: 10.4187/respcare.09925. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36379638; PMCID: PMC9993524.
3. Zhao F, Ma Q, Yue Q, Chen H. SARS-CoV-2 Infection and Lung Regeneration. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(2).
4. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).

5. Lopez M, Bell K, Annaswamy T, Juengst S, Ifejika N. COVID-19 Guide for the Rehabilitation Clinician: A Review of Nonpulmonary Manifestations and Complications. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(8):669–76.
6. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1967–76.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507.
8. T Z, HP Z, WW C, ZY X, T F, JJ F, et al. Cuff-leak test for predicting postextubation airway complications: a systematic review. *J Evid Based Med.* 2011;4(4):242–54.
9. A K, JL J, J K. Performance of the cuff leak test in adults in predicting post-extubation airway complications: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1).
10. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099.
11. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1334–49.
12. Amato MBP, Carvalho CRR, Ísola A, Vieira S, Rotman V, Moock M, et al. Ventilação mecânica na Lesão Pulmonar Aguda (LPA)/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). *J Bras Pneumol.* 2007;33(SUPPL. 2):119–27.
13. Lepper PM, Muellenbach RM. Mechanical ventilation in early COVID-19 ARDS. *EClinicalMedicine.* 2020;28.
14. Butler MJ, Best JH, Mohan SV, Jonas JA, Arader L, Yeh J. Mechanical ventilation for COVID-19: Outcomes following discharge from inpatient treatment. *PLoS One.* 2023;18(1).
15. Lim ZJ, Subramaniam A, Reddy MP, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):54–66.
16. Liu L, Xie J, Wu W, Chen H, Li S, He H, et al. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. *The Lancet.* 2021;3(3) doi:10.1016/S2589-7500(20)30316-2.
17. Angriman F, Scales DC. Estimating the Case Fatality Risk of COVID-19 among Mechanically Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):3–4.

18. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis - PMC.
19. 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;195(4):438–42.
20. Dos E, Fernandes S, Ramos TR, Almeida TSF, Paiva A, Sánchez S, et al. ARTIGO ORIGINAL. *J Health Biol Sci.* 2023;11(1):1–7.
21. Aldabayan YS, Tolba AA, Alrajeh AM, Ahmed AT, Mahgoub AA, Glalah AAA, et al. Factors Affecting Mechanical Ventilator Weaning Success and 28-Day Survival Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to COVID-19. *SAGE Open Nurs.* 2023;9.
22. Berkowitz GS, Holford TR, Berkowitz RL. Effects of cigarette smoking, alcohol, coffee and tea consumption on preterm delivery. *Early Hum Dev.* 1982;7(3):239–50.
23. Goldwasser R, Augusto R, Freitas EE, Saddy F, Amado V, et al. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica Desmame e interrupção da ventilação mecânica. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):128–36.
24. Thille AW, Cortés-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(1):57–64.
25. Perren A, Previsdomini M, Llamas M, Cerutti B, Györik S, Merlani G, et al. Patients' prediction of extubation success. *Intensive Care Med.* 2010;36(12):2045–52.
26. Burns GD, Phillips JS, Kallet RH, Glidden DV, Hendrickson CM, Metcalfe JZ. Time to Extubation Among ARDS Subjects With and Without COVID-19 Pneumonia. *Respir Care.* 2023;68(10):1340–6.
27. Matta S, Chopra KK, Arora VK. Morbidity and mortality trends of Covid 19 in top 10 countries. *Indian J Tuberc.* 2020;67(4S) –72.
28. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2021;76(9):1224–32.
29. Karagiannidis C, Hentschker C, Westhoff M, Weber-Carstens S, Janssens U, Kluge S, et al. Observational study of changes in utilization and outcomes in mechanical ventilation in COVID-19. *PLoS One.* 2022;17(1).
30. Vallet H, Schwarz GL, Flaatten H, De Lange DW, Guidet B, Dechartres A. Mortality of Older Patients Admitted to an ICU: A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2021;49(2):324–34.

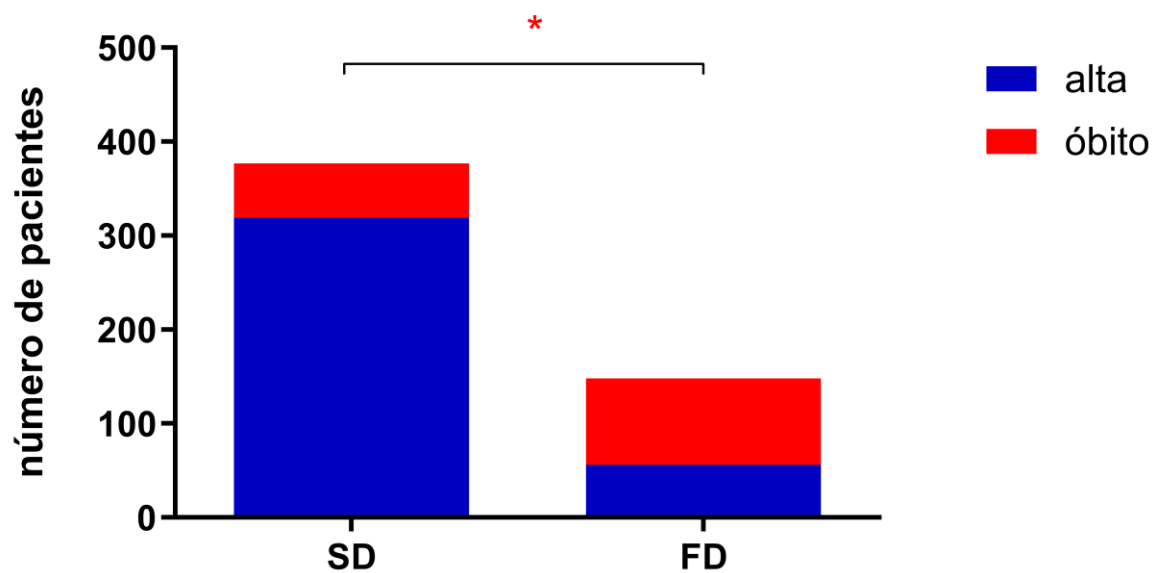
31. Bianco C, Guidet B, Flaatten H, Dechartres A, Vallet H. Mortality in older patients admitted to an ICU for COVID-19: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2023;67(9):1140–7.
32. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87–93.
33. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, Menga LS, Cutuli SL, Pintaudi G, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care.* 2020;24(1).

Figura 1. Fluxograma do estudo.



SD: sucesso no desmame ventilatório; FD: falha no desmame ventilatório; SCD: sem critério para desmame ventilatório.

Figura 2. Diferença na proporção de indivíduos que faleceram ou obtiveram alta hospitalar entre os grupos SD e FD.



\*Sucesso no desmame ventilatório, Falha no desmame ventilatório.

Tabela 1. Comparação das características da amostra total do estudo.

Variáveis	SD (n=380)	FD (n=148)	SCD (n=1670)	p
<b>Dados antropométricos</b>				
<i>Sexo (F/M)</i>	185(49%)/195(51%)	59(40%)/89(60%)	650(39%)/1020(61%)	<b>0,002<sup>b</sup></b>
<i>Idade (anos)</i>	52 [39-61]	56 [47-67]	66 [56-75]	<b>&lt;0,001<sup>a,b,c</sup></b>
<i>IMC<sup>1</sup> (Kg/m<sup>2</sup>)</i>	29 [26-34]	28 [25-32]	28 [25-33]	<b>0,025<sup>b</sup></b>
<b>Tabagismo</b>				
<i>Não fumante</i>	324(85%)	121(82%)	1311(78%)	
<i>Fumante</i>	15(4%)	7(5%)	113(7%)	<b>0,013<sup>b</sup></b>
<i>Ex fumante</i>	41(11%)	20(13%)	245(15%)	
<b>Sintomas e comorbidades</b>				
<i>Número de sintomas</i>	2,25(1,6)	2,01(1,6)	2,06(1,6)	0,106
<i>Número de comorbidades</i>	1,74(1,35)	1,84(1,19)	2,01(1,35)	<b>&lt;0,001<sup>p</sup></b>
<b>Funcionalidade<sup>2</sup></b>				
<i>Independente</i>	339(90%)	121(83%)	1237(76%)	
<i>Parcialmente dependente</i>	31(8%)	16(11%)	242(15%)	<b>&lt;0,001<sup>p</sup></b>
<i>Dependente</i>	8(2%)	8(6%)	137(9%)	
<b>TC tórax<sup>3</sup> (% acometimento)</b>				
<i>&lt;25%</i>	19(6%)	4(3%)	76(6%)	
<i>25-50%</i>	39(12%)	18(14%)	194(14%)	0,764
<i>51-75%</i>	129(38%)	42(34%)	452(34%)	
<i>&gt;75%</i>	153(45%)	61(49%)	623(46%)	
<b>Uso de VMNI S/N (%)</b>	163(43%)/217(57%)	60(40%)/88(60%)	395(24%)/1275(81%)	<b>&lt;0,001<sup>b,c</sup></b>
<b>VMI</b>				
<b>Modo ventilatório<sup>4</sup></b>				
<i>VCV</i>	334(88%)	135(91%)	1521(94%)	
<i>PCV</i>	22(6%)	5(3%)	90(5%)	<b>&lt;0,001<sup>p</sup></b>
<i>PSV</i>	22(6%)	8(6%)	15(1%)	
<b>Volume corrente<sup>5</sup></b>				
<i>≤6 ml/kg</i>	233(67%)	80(58%)	665(43%)	
<i>6,1-7,9 ml/kg</i>	102(29%)	48(34%)	650(42%)	<b>&lt;0,001<sup>b,c</sup></b>
<i>&gt;8 ml/kg</i>	13(4%)	11(8%)	241(15%)	
<b>Frequência respiratória<sup>6</sup></b>				
<i>≤25 rpm</i>	37(10%)	11(8%)	62(4%)	
<i>26-30 rpm</i>	89(24%)	34(24%)	273(17%)	<b>&lt;0,001<sup>b,c</sup></b>
<i>&gt;30 rpm</i>	240(66%)	96(68%)	1282(79%)	

<b>PEEP<sup>7</sup></b>				
5-9 cmH <sub>2</sub> O	151(40%)	61(41%)	547(34%)	
10-13 cmH <sub>2</sub> O	174(46)	62(42%)	828(51%)	
14-17 cmH <sub>2</sub> O	53(16,7%)	24(16%)	240(15%)	0,089
>18 cmH <sub>2</sub> O	1(0,3%)	1(1%)	9(0,6%)	
<b>FIO<sub>2</sub><sup>8</sup></b>				
≤30%	39(10%)	16(11%)	83(5%)	
31-59%	210(56%)	91(61%)	626(39%)	
60-79%	99(26%)	22(15%)	439(27%)	<0,001 <sup>b,c</sup>
≥80%	30(8%)	19(13%)	478(29%)	
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><sup>9</sup></b>	186 [130-251]	175 [132-241]	147 [100-207]	<0,001 <sup>b,c</sup>
<b>Prona em VM S/N (%)<sup>10</sup></b>	87(23%)/293(77%)	43(29%)/105(71%)	319(19%)/1351(81%)	0,007 <sup>c</sup>
<b>Traqueostomia S/N (%)<sup>11</sup></b>	120(32%)/260(68%)	101(69%)/46(31%)	148(9%)/1521(91%)	<0,001 <sup>a,b,c</sup>
<b>Tempo até TQT</b>	16[13-19]	18[15-22]	16[14-19]	0,001 <sup>a,c</sup>
<b>Mecânica ventilatória</b>				
<b>Cest<sup>12</sup></b>				
≤30 cmH <sub>2</sub> O	81(39%)	37(46%)	316(38%)	
33-49 cmH <sub>2</sub> O	113(54%)	40(50%)	459(55%)	0,288
≥50 cmH <sub>2</sub> O	14(7%)	3(4%)	55(7%)	
<b>Driving pressure<sup>13</sup></b>				
≤10 cmH <sub>2</sub> O	73(33%)	26(29%)	304(34%)	
11-15 cmH <sub>2</sub> O	133(61%)	52(59%)	486(54%)	0,465
>15 cmH <sub>2</sub> O	14(6%)	11(12%)	112(12%)	
<b>Dados da internação</b>				
<b>Período da infecção</b>				
1ª Onda	59(16%)	23(15%)	247(15%)	
2ª Onda	297(78%)	111(75%)	1292(77%)	0,682
3ª Onda	24(6%)	14(9%)	131(8%)	
<b>Tempo até a IOT (dias)</b>	10 [7-13]	9 [6-13]	9 [5-14]	0,302
<b>Tempo de VM (dias)</b>	12 [7-20]	25 [14-37]	7 [3-13]	<0,001 <sup>a,b,c</sup>
<b>Tempo de UTI (dias)</b>	16 [10-27]	29 [14-45]	5 [0-12]	<0,001 <sup>a,b,c</sup>
<b>Tempo de internação (dias)</b>	24 [16-37]	34 [22-55]	9 [5-16]	<0,001 <sup>a,b,c</sup>
<b>Desfecho</b>				
Alta	319 (84%)	56 (38%)	0 (0%)	
Óbito	58 (15%)	92 (62%)	1581 (95%)	<0,001 <sup>a,b,c</sup>
Transferência	3 (1%)	0 (0%)	89 (5%)	
<b>Reinternação S/N (%)</b>	8(2%)/372(98%)	3(2%)/145(98%)	13(1%)/1657(99%)	0,042 <sup>b</sup>

SD: sucesso no desmame ventilatório; FD: falha no desmame ventilatório; SCD: sem critério para realizar o desmame ventilatório; F: feminino; M: masculino; Kg: quilogramas; m<sup>2</sup>: metro quadrado; SpO<sub>2</sub>: Saturação periférica de oxigênio; TC: tomografia computadorizada; VMNI: ventilação mecânica não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; VCV: ventilação por volume controlado, PCV: ventilação por pressão controlada; PSV: ventilação por pressão de suporte; PEEP: pressão expiratória final positiva; Cest: complacência estática; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio; IOT: intubação orotraqueal; UTI: unidade de terapia intensiva; VM: ventilação mecânica.

<sup>a</sup> Diferença entre SD e FD; <sup>b</sup> Diferença entre SD e SCD; <sup>c</sup> Diferença entre FD e SCD.

<sup>1</sup>Dados faltantes (n=236); <sup>2</sup>dados faltantes (n=59); <sup>3</sup>dados faltantes (n=388); <sup>4</sup>dados faltantes (n=46); <sup>5</sup>dados faltantes (n=155); <sup>6</sup>dados faltantes (n=74); <sup>7</sup>dados faltantes (n=47); <sup>8</sup>dados faltantes (n=46); <sup>9</sup>dados faltantes (n=79); <sup>10</sup> dados faltantes (n=79); <sup>11</sup>dados faltantes (n=2); <sup>12</sup> dados faltantes (n=1080); <sup>13</sup> dados faltantes (n=987).

Tabela 2. Preditores de falha no desmame ventilatório de indivíduos com COVID-19.

	Univariada	Multivariada
	OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Idade (anos)	<b>1,028 [1,014-1,042]*</b>	<b>1,028 [1,005-1,052]*</b>
Sexo (F/M)	1,456 [0,989-2,144]	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,974 [0,944-1,004]	
Comorbidades (n)	1,059 [0,917-1,223]	
Funcionalidade (I/PI/D) <sup>1</sup>	<b>2,802 [1,029-7,629]*</b>	
Tempo de internação (dias)	<b>1,016 [1,009-1,024]*</b>	<b>0,963 [0,937-0,990]*</b>
Tempo até IOT (dias)	0,973 [0,939-1,007]	
Tempo de VM (dias)	<b>1,054 [1,040-1,069]*</b>	<b>1,103 [1,059-1,149]*</b>
Volume corrente (ml) <sup>2</sup>	<b>2,464 [1,062-5,721]*</b>	
<i>Driving pressure</i> (CmH <sub>2</sub> O) <sup>3</sup>	2,206 [0,890-5,468]	<b>3,750 [1,344-10,466]*</b>

COVID-19: *coronavirus disease-19*; F: feminino; M: masculino; IMC: índice de massa corporal; I: independente; PI: parcialmente independente; D: dependente; IOT: intubação orotraqueal; VM: ventilação mecânica.

<sup>1</sup>Pertencer a categoria dependente.

<sup>2</sup>Pertencer a categoria que recebeu volume corrente >8ml por Kg de peso predito.

<sup>3</sup>Pertencer a categoria com *driving pressure* >15 cmH<sub>2</sub>O.

## 4 CONCLUSÃO GERAL

O presente estudo revela que indivíduos acometidos pela COVID-19, com idade avançada, maior comprometimento da mecânica ventilatória e que permanecem por mais tempo em VMI, apresentam maiores chances de falha no desmame ventilatório. Portanto, atenção especial deve ser dada a esse grupo, a fim de minimizar as consequências deletérias do insucesso no desmame, como o aumento da mortalidade associada às falhas de extubação.

Assim, com base nos resultados apresentados neste estudo, sugere-se que novos estudos sejam realizados para compreender quais aspectos estão intimamente relacionados à falha no desmame ventilatório de pacientes com COVID-19, não apenas na população norte paranaense, mas também na brasileira e internacional.

## 5 REFERÊNCIAS

1. Rosà T, Menga LS, Tejpal A, Cesarano M, Michi T, Sklar MC, et al. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure, including COVID-19. *Journal of Intensive Medicine*. 2023;3:11.
2. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96:753–8.
3. Berche P. Gain-of-function and origin of Covid19. *Presse Med*. 2023 Mar;52(1):104167. doi: 10.1016/j.lpm.2023.104167.
4. Burke RM, Killerby ME, Newton S, Ashworth CE, Berns AL, Brennan S, et al. Symptom Profiles of a Convenience Sample of Patients with COVID-19 — United States, January–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:904–8.
5. Teich VD, Klajner S, Almeida FAS de, Dantas ACB, Laselva CR, Torritesi MG, et al. Epidemiologic and clinical features of patients with COVID-19 in Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18
6. Frat JP, Quenot JP, Badie J, Coudroy R, Guitton C, Ehrmann S, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328:1212.

7. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020;323:2329–30.
8. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46:1099.
9. 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;324:782–93.
10. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369.
11. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574–81.
12. Pisciotta W, Passannante A, Arina P, Alotaibi K, Ambler G, Arulkumaran N. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. 2024.
13. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56.
14. Lepper PM, Muellenbach RM. Mechanical ventilation in early COVID-19 ARDS. *EClinicalMedicine*. 2020;28.
15. Brioni M, Meli A, Grasselli G. Mechanical Ventilation for COVID-19 Patients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43:405–16.
16. 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;195:438–42.
17. Butler MJ, Best JH, Mohan SV, Jonas JA, Arader L, Yeh J. Mechanical ventilation for COVID-19: Outcomes following discharge from inpatient treatment. *PLoS One*. 2023;18.

18. Goldwasser R, Augusto R, Participantes F, Freitas EE, Saddy F, Amado V, et al. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica Desmame e interrupção da ventilação mecânica. *J Bras Pneumol*. 2007;33:128–36.
19. Roberto C, De Carvalho R, Toufen Junior C, Aires Franca S. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias Princípios da ventilação mecânica Definição. *J Bras Pneumol*. 2007;33.
20. Thille AW, Cortés-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:57–64.
21. Dorado JH, Navarro E, Plotnikow GA, Gogniat E, Accoce M. Epidemiology of Weaning From Invasive Mechanical Ventilation in Subjects With COVID-19. *Respir Care*. 2023;68:101–9.
22. Leonov Y, Kisil I, Perlov A, Stoichev V, Ginzburg Y, Nazarenko A, et al. Predictors of successful weaning in patients requiring extremely prolonged mechanical ventilation. *Adv Respir Med*. 2020;88:477–84.
23. Ladeira MT, Vital FMR, Andriolo RB, Andriolo BN, Atallah ÁN, Peccin MS. Pressure support versus T-tube for weaning from mechanical ventilation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014.
24. Aldabayan YS, Tolba AA, Alrajeh AM, Ahmed AT, Mahgoub AA, Glalah AAA, et al. Factors Affecting Mechanical Ventilator Weaning Success and 28-Day Survival Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to COVID-19. *SAGE Open Nurs*. 2023;9.
25. M Y, E F, KG Ö. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021;172.
26. Lopez M, Bell K, Annaswamy T, Juengst S, Ifejika N. COVID-19 Guide for the Rehabilitation Clinician: A Review of Nonpulmonary Manifestations and Complications. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99:669–76.
27. Moura EC, Cortez-Escalante J, Cavalcante FV, Barreto IC de HC, Sanchez MN, Santos LMP. Covid-19: temporal evolution and immunization in the three epidemiological waves, Brazil, 2020-2022. *Rev Saude Publica*. 2022;56:105.
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-280.e8.

29. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Public Health*. 2021;9.
30. Volume-controlled ventilation and pressure-controlled inverse ratio ventilation: a comparison of their effects in ARDS patients - PubMed. 1994.
31. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An official American Thoracic Society/European Society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1253–63.
32. Silversides JA, Ferguson ND. Clinical review: Acute respiratory distress syndrome - clinical ventilator management and adjunct therapy. *Crit Care*. 2013;17.
33. Lentz S, Roginski MA, Montrief T, Ramzy M, Gottlieb M, Long B. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Am J Emerg Med*. 2020;38:2194.
34. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, Menga LS, Cutuli SL, Pintaudi G, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. 2020.
35. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1334–49.
36. West JB. *Fisiologia respiratória: princípios básicos*. 9a Edição. ARTMED EDITORA LTDA. São Paulo, SP: 2013.
37. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31:1–10.
38. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: A history. *Crit Care Clin*. 2009;25:83–101.
39. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:862–74.
40. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507.
41. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:346–55.

42. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung.” *Intensive Care Med.* 2005;31:776–84.
43. Slutsky AS, Hudson LD. PEEP or No PEEP — Lung Recruitment May Be the Solution. *New England Journal of Medicine.* 2006;354:1839–41.
44. Windisch W, Weber-Carstens S, Kluge S, Rossaint R, Welte T, Karagiannidis C. Invasive and Non-Invasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117:528.
45. Thomas R, Abdulateef MM, Godard A. A review of the role of non-invasive ventilation in critical care responses to COVID-19 in low- and middle-income countries: lessons learnt from Baghdad. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022;116:386–9.
46. Essay P, Mosier J, Subbian V. Phenotyping COVID-19 Patients by Ventilation Therapy: Data Quality Challenges and Cohort Characterization. 2021.
47. Ludwigs U, Philip A. Pulmonary epithelial permeability and gas exchange: A comparison of inverse ratio ventilation and conventional mechanical ventilation in oleic acid-induced lung injury in rabbits. *Chest.* 1998;113:459–66.
48. Dorado JH, Navarro E, Plotnikow GA, Gogniat E, Accoce M. Epidemiology of Weaning From Invasive Mechanical Ventilation in Subjects With COVID-19. *Respir Care.* 2023;68:101.
49. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *European Respiratory Journal.* 2007;29:1033–56.
50. Perren A, Previsdomini M, Llamas M, Cerutti B, Györik S, Merlani G, et al. Patients’ prediction of extubation success. *Intensive Care Med.* 2010;36:2045–52.
51. T Z, HP Z, WW C, ZY X, T F, JJ F, et al. Cuff-leak test for predicting postextubation airway complications: a systematic review. *J Evid Based Med.* 2011;4:242–54.
52. A K, JL J, J K. Performance of the cuff leak test in adults in predicting post-extubation airway complications: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24.
53. Roberts P, Wertheimer J, Park E, Nuño M, Riggs R. Identification of Functional Limitations and Discharge Destination in Patients With COVID-19. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;102:351–8.

54. Izaguirre P, Arakaki É, Boero JV, Zalazar Á, Ghirlanda M, Caruso D. Functional Status in Older Adults following Hospitalization for COVID-19: A Cohort Study. *Ann Geriatr Med Res.* 2023;27:286–92.
55. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun.* 2020;109:102434.
56. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* 2020;25:278–80.
57. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* 2020;551:1–9.
58. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus Pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011;81:85.
59. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215:87–93.
60. Amato MBP, Carvalho CRR, Ísola A, Vieira S, Rotman V, Moock M, et al. Ventilação mecânica na Lesão Pulmonar Aguda (LPA)/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2007;33:119–27.
61. Lim ZJ, Subramaniam A, Reddy MP, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:54–66.
62. Angriman F, Scales DC. Estimating the Case Fatality Risk of COVID-19 among Mechanically Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:3–4.
63. Prado C do. Ventilação manual e insuflação pulmonar sustentada em modelo experimental: influência do tipo de equipamento e do treinamento dos responsáveis pela operação. 2015.
64. Berkowitz GS, Holford TR, Berkowitz RL. Effects of cigarette smoking, alcohol, coffee and tea consumption on preterm delivery. *Early Hum Dev.* 1982;7:239–50.
65. Burns GD, Phillips JS, Kallet RH, Glidden D V., Hendrickson CM, Metcalfe JZ. Time to Extubation Among ARDS Subjects With and Without COVID-19 Pneumonia. *Respir Care.* 2023;68:1340–6.
66. Matta S, Chopra KK, Arora VK. Morbidity and mortality trends of Covid 19 in top 10 countries. *Indian J Tuberc.* 2020;67–72.

67. Daunter AK, Bowman A, Danko J, Claffin ES, Kratz AL. Functional decline in hospitalized patients with COVID-19 in the early months of the pandemic. *PM R.* 2022;14:198–201.
68. Haouzi P, Zamir A, Villarreal-Fernandez E, Stauffer D, Ventola L, Ahmad D, et al. Mechanics of breathing and gas exchange in mechanically ventilated patients with COVID-19-associated respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:626–8.
69. Parhar KKS, Zuege DJ, Shariff K, Knight G, Bagshaw SM. Prone positioning for ARDS patients—tips for preparation and use during the COVID-19 pandemic. *Canadian Journal of Anaesthesia.* 2021;68:1.
70. Alhazmi RA, Omer NF, Hameed FA, Khan S, Khawajah M, Alabdullah HA, et al. Impact of Tracheostomy on COVID-19 ICU Patients in Saudi Arabia: A Retrospective Analysis. *Cureus.* 2024;16.
71. Alkoheji H, Alabbasi L, Aldoseri MS, Abdulrahman Yusuf K, Nasser M, Alkhan J, et al. Clinical Outcomes of Early vs. Late Tracheostomy in Ventilated COVID-19 Patients. *Cureus.* 2024;16.
72. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2021;76:1224–32.
73. Karagiannidis C, Hentschker C, Westhoff M, Weber-Carstens S, Janssens U, Kluge S, et al. Observational study of changes in utilization and outcomes in mechanical ventilation in COVID-19. *PLoS One.* 2022;17.
74. Vallet H, Schwarz GL, Flaatten H, De Lange DW, Guidet B, Dechartres A. Mortality of Older Patients Admitted to an ICU: A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2021;49:324–34.
75. Bianco C, Guidet B, Flaatten H, Dechartres A, Vallet H. Mortality in older patients admitted to an ICU for COVID-19: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2023;67:1140–7.

## 7 ANEXOS

## ANEXO A

Formulário para levantamento de dados do prontuário eletrônico.

**Título da pesquisa: PREDITORES DE FALHA NO DESMAME DA VENTILAÇÃO PULMONAR MECÂNICA EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19.”**



**PESQUISA:** Perfil populacional, manejo clínico e intervenção da Fisioterapia durante a internação e pós-alta hospitalar de indivíduos acometidos por COVID-19 hospitalizados no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU-UEL).  
Coordenadora: Profa. Dra. Vanessa Suziane Probst

AVALIAÇÃO Nº \_\_\_\_\_ DATA ATUAL: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Responsável: \_\_\_\_\_

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:** Prontuário: \_\_\_\_\_  
Nome: \_\_\_\_\_ RGHU: \_\_\_\_\_  
Sexo:  Fem.  Masc. Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_  
Telefones: (res) \_\_\_\_\_ (cel) \_\_\_\_\_ (recado) \_\_\_\_\_

DADOS ANTROPOMÉTRICOS			
Idade: _____ anos	Peso _____ kg	Altura: _____ m <sup>2</sup>	IMC _____ kg/m <sup>2</sup>

HISTÓRIA COVID-19	
Data do início dos sintomas: ___/___/___	Data da Internação: ___/___/___
Data da alta: ___/___/___	Reinternação <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
SINTOMAS	HISTÓRICO DE INTERNAÇÃO
<input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Fadiga/Adinamia <input type="checkbox"/> Ageusia <input type="checkbox"/> Anosmia <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> Cefaleia <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Mialgia/artralgia <input type="checkbox"/> Taquipneia	<input type="checkbox"/> Congestão nasal/coriza <input type="checkbox"/> Odinofagia <input type="checkbox"/> Náuseas/vômitos <input type="checkbox"/> Dessaturação <input type="checkbox"/> Inapetência <input type="checkbox"/> Dor torácica <input type="checkbox"/> Outros: _____ Nº SINTOMAS: _____
Tempo de internação (total): _____	
PS _____ Enfermaria _____ UTI _____ Qual _____	
DESFECHE DA INTERNAÇÃO	
<input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Transferência <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Óbito	Motivo do óbito: _____

COMORBIDADES	FUNCIONALIDADE	
<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Pneumopatias <input type="checkbox"/> DPOC <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Dça Intersticial (DI) <input type="checkbox"/> Hipert. Pulm (HP) <input type="checkbox"/> Outros _____ <input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular <input type="checkbox"/> ICC <input type="checkbox"/> TEP <input type="checkbox"/> IAM <input type="checkbox"/> IAPC <input type="checkbox"/> Outras _____ <input type="checkbox"/> Obesidade <input type="checkbox"/> Insuficiência Renal <input type="checkbox"/> Doença neurológica <input type="checkbox"/> Outras _____ Nº TOTAL DE COMORBIDADES _____	<input type="checkbox"/> Independente <input type="checkbox"/> Dependência Parcial <input type="checkbox"/> Dependente <th>ANTECEDENTES CIRÚRGICOS</th>	ANTECEDENTES CIRÚRGICOS
	<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> Ortopédica <input type="checkbox"/> Cardíaca/torácica <input type="checkbox"/> Vascular <input type="checkbox"/> Uroginecológica <input type="checkbox"/> Neurológica <input type="checkbox"/> CAD <input type="checkbox"/> Outras: _____	
	TABAGISMO	
	<input type="checkbox"/> Tabagista <input type="checkbox"/> Ex-tabagista Cigarros/dia: _____ Anos tabagismo: _____ Cessou há _____ anos	
CONDUTAS FISIOTERAPEUTICAS		
<input type="checkbox"/> MHB <input type="checkbox"/> Aspiração <input type="checkbox"/> MRP <input type="checkbox"/> Padrões ventilatórios <input type="checkbox"/> Cinesioterapia respiratória	<input type="checkbox"/> Mobilização Passiva <input type="checkbox"/> Exercícios ativos <input type="checkbox"/> Sedestação <input type="checkbox"/> Ortostatismo <input type="checkbox"/> Deambulação	
<input type="checkbox"/> Protocolo de decúbitos: <input type="checkbox"/> Espontânea <input type="checkbox"/> Em VNI <input type="checkbox"/> Em VMI		

SUPORTE OXIGÊNIO / VNI / VMI / PRONA		
<b>Suporte O2/Ventilatório</b>		<b>Intubação</b>
<input type="checkbox"/> Ar ambiente <input type="checkbox"/> Dessaturação (<90% em AA) <input type="checkbox"/> Cânula nasal <input type="checkbox"/> Máscara de Reservatório <input type="checkbox"/> VNI <input type="checkbox"/> VMI <input type="checkbox"/> PRONA espontânea <input type="checkbox"/> PRONA em VNI		<input type="checkbox"/> Intubação (TOT) Data: __/__/__ <input type="checkbox"/> Insuficiência respiratória <input type="checkbox"/> Hipoxemia <input type="checkbox"/> Rebaixamento de nível de consciência <input type="checkbox"/> Outras _____ <input type="checkbox"/> N° dias entre o início dos sintomas até IOT: _____ <input type="checkbox"/> PRONA em VMI
VENTILAÇÃO MECÂNICA		
Parâmetros ventilatórios (48h pós-intubação)		
<input type="checkbox"/> VCV _____ ml/kg <input type="checkbox"/> PCV <input type="checkbox"/> PSV <input type="checkbox"/> Tábua de PEEP <input type="checkbox"/> PEEP _____ cmH <sub>2</sub> O		<input type="checkbox"/> FiO <sub>2</sub> _____ % <input type="checkbox"/> Frequência respiratória _____ rpm <input type="checkbox"/> Complacência Estática _____ ml/cm H <sub>2</sub> O <input type="checkbox"/> Pressão de Distensão (DP) _____ cm H <sub>2</sub> O
DESMAME		
Início em PSV __/__/__	N° dias de ventilação controlada: _____	Tempo VMI (dias): _____
Tempo em PSV: _____ dias	<b>Desfecho:</b>	
<input type="checkbox"/> TQT <input type="checkbox"/> Dias de IOT até a TQT _____	<input type="checkbox"/> Sucesso (>48h) <input type="checkbox"/> nebulização TQT <input type="checkbox"/> extubação <input type="checkbox"/> Falha <input type="checkbox"/> Reintubação após 48h <input type="checkbox"/> Motivo 1ª falha <input type="checkbox"/> IRpA <input type="checkbox"/> RNC <input type="checkbox"/> Piora clínica <input type="checkbox"/> N° de falhas _____	
<b>Método:</b>		
<input type="checkbox"/> PSV <input type="checkbox"/> Vygon <input type="checkbox"/> TRM <input type="checkbox"/> Outros		
COMPLICAÇÕES COVID 19		
<input type="checkbox"/> Inst. Hemod. <input type="checkbox"/> Insuf. Renal <input type="checkbox"/> PAV <input type="checkbox"/> Sepses <input type="checkbox"/> Neurológicas <input type="checkbox"/> TEP <input type="checkbox"/> Outras _____		
MEDICAMENTOS		
<input type="checkbox"/> Sedativos <input type="checkbox"/> Fentanil <input type="checkbox"/> Midazolam <input type="checkbox"/> Propofol <input type="checkbox"/> Precedex <input type="checkbox"/> Cetamina <input type="checkbox"/> Outros _____ TEMPO DE SEDAÇÃO: _____ dias		<input type="checkbox"/> Bloqueador neuromuscular <input type="checkbox"/> Anticoagulante <input type="checkbox"/> Antibiótico <input type="checkbox"/> Corticoesteróide <input type="checkbox"/> Antivirais <input type="checkbox"/> Antiparasitários <input type="checkbox"/> Vitamina D <input type="checkbox"/> Antirreumáticos <input type="checkbox"/> DVA
EXAMES		
<b>Tomografia de tórax:</b>	<b>Laboratório (48h de internação)</b>	
% de acometimento pulmonar <input type="checkbox"/> < 25% <input type="checkbox"/> 25 ≤ % < 50% <input type="checkbox"/> 51 ≤ % < 75% <input type="checkbox"/> ≥ 75%	<input type="checkbox"/> Swab (PCR-RT) <input type="checkbox"/> Reagente <input type="checkbox"/> Não reagente <input type="checkbox"/> N° de amostras _____ <input type="checkbox"/> Teste rápido	<input type="checkbox"/> Plaquetas _____ 10 <sup>3</sup> µL <input type="checkbox"/> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> _____ (48h VM) <input type="checkbox"/> D-dímero _____ ng/mL FEU <input type="checkbox"/> Ferritina _____ ng/mL (mcg/L)
<b>Observações:</b>		
_____ _____ _____		

## ANEXO B

## Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (UEL)



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Perfil populacional, manejo clínico e fisioterapêutico durante internação e pós-alta hospitalar de indivíduos acometidos por COVID-19 hospitalizados no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU-UEL).

**Pesquisador:** Vanessa Suziane Probst

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 38511020.0.0000.5231

**Instituição Proponente:** CCS - Progr. de Pós-Grad. em Ciências da Reabilitação

**Patrocinador Principal:** Universidade Estadual de Londrina - UEL

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.327.528

**Apresentação do Projeto:**

De acordo com o documento PB\_ Informações básicas:

Resumo:

Introdução: A COVID-19 causa desde sintomas leves até complicações graves necessitando internação prolongada com ventilação mecânica invasiva. Há evidência de alterações remanescentes na saúde de sobreviventes de infecções respiratórias graves. Objetivos: descrever as características da população internada no HU-UEL com COVID-19; identificar o tratamento fisioterápico utilizado, avaliar respostas clínicas e funcionais ao tratamento e correlacioná-las com evolução clínica; avaliar o estado geral de saúde, função pulmonar, estado funcional, qualidade de vida, ansiedade e depressão e atividade física na vida diária dos indivíduos hospitalizados no HU-UEL por COVID-19 e verificar os efeitos dos programas ambulatorial e

domiciliar de exercícios físicos nos indivíduos com déficit físico funcional. Metodologia: o projeto terá duas etapas: Fase 1 (hospitalar), retrospectiva e transversal sobre características e manejo dos pacientes com COVID-19 hospitalizados no HU-UEL no ano de 2020.

Amostra de conveniência, idade 18 anos com COVID-19. Serão coletados no prontuário: dados demográficos e antropométricos; comorbidades; sintomas; taxa de intubação; tempo e parâmetros da ventilação mecânica; desmame; medicações; exames de imagem e laboratoriais; uso de

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

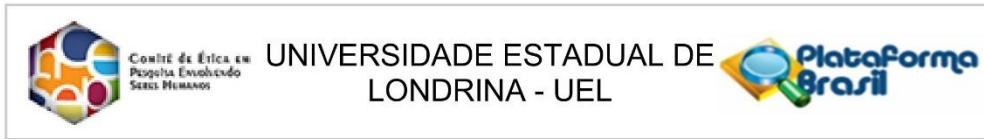
**CEP:** 86.057-970

**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.327.528

pronação; procedimentos da fisioterapia; complicações; tempo de internação; alta ou óbito. Fase 2 (ambulatorial, pós alta hospitalar), delineamento

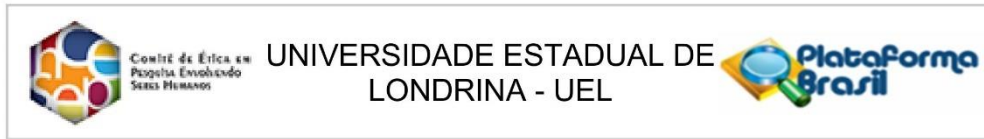
longitudinal. Amostra de conveniência, sujeitos > 18 anos após internação no HU-Uel com COVID-19, com déficit físico funcional identificado na avaliação inicial. Na sequência, os sujeitos seguirão um programa estruturado de exercícios físicos ambulatorial ou domiciliar. Serão avaliadas: função pulmonar, capacidade de exercício, qualidade de vida relacionada à saúde, estado e capacidade funcional, níveis de ansiedade e depressão e atividade física de vida diária antes e após a conclusão do programa de exercícios ambulatorial e domiciliar. Programa ambulatorial: duração 12 semanas (2x semana ambulatorial mais 1x semana domiciliar / 90 minutos / 36 sessões). As sessões incluirão aquecimento, treinamento aeróbico, treino resistido de membros superiores e inferiores, treino de equilíbrio e flexibilidade e resfriamento. A carga de treinamento e sua progressão seguirão recomendações internacionais. Os indivíduos que apresentarem impedimento para a realização do programa ambulatorial, seguirão um programa domiciliar, com inclusão de exercícios não supervisionados, semelhantes ao programa ambulatorial, realizado no ambiente doméstico com mesma duração e número de sessões, de acordo com recomendações internacionais. Adicionalmente, os testes serão repetidos 6 e 12 meses após

a conclusão do programa. Análise estatística: a distribuição de normalidade será verificada pelo teste Shapiro-Wilk. A comparação dos desfechos antes e após cada programa de exercícios será feita pelo teste t de Student pareado ou Wilcoxon. Análises intergrupos serão feitas pelo teste t de Student não pareado ou Mann-Whitney. Correlações serão realizadas utilizando os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman. Resultados esperados: caracterizar o curso da doença, o manejo clínico e fisioterapêutico, bem como os efeitos das abordagens terapêuticas utilizadas no tratamento dos pacientes internados com COVID-19. Espera-se encontrar déficit físico e funcional após alta hospitalar, especialmente nos pacientes que desenvolveram insuficiência respiratória grave durante o período de internação. Finalmente, espera-se que tanto o programa de exercícios físicos ambulatorial, bem como o domiciliar resultem em benefícios no estado neuropsicológico, físico e funcional da população estudada.

**Critério de Inclusão:**

Fase 1: idade maior ou igual a 18 anos; diagnóstico de COVID-19 com confirmação laboratorial; ter sido internado no HU-Uel para tratamento de COVID-19. Fase 2: ser adulto acima de 18 anos;

<b>Endereço:</b> LABESC - Sala 14	<b>CEP:</b> 86.057-970
<b>Bairro:</b> Campus Universitário	
<b>UF:</b> PR	<b>Município:</b> LONDRINA
<b>Telefone:</b> (43)3371-5455	<b>E-mail:</b> cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.327.528

apresentar limitação física funcional; não apresentar limitação musculoesquelética que impeça a execução das avaliações ou que contraindique a realização de exercícios físicos

**Critério de Exclusão:**

Fase 1: indivíduos menores de 18 anos, com suspeita não confirmada de COVID-19; sujeitos com outras doenças do trato respiratório com testagem

negativa para COVID-19. Fase 2: hipertensão arterial descontrolada ou outra doença cardíaca instável, sem acompanhamento por médico

responsável que contraindique a realização dos procedimentos de avaliação e treinamento; exacerbações graves que impeçam a continuidade de

qualquer um dos programas; desejo do participante de interromper sua participação no estudo a qualquer momento

**Objetivo da Pesquisa:**

De acordo com o documento PB\_Informações básicas:

**Objetivo Primário:**

Descrever as características dos indivíduos internados no HU-Uel com COVID-19, bem como condutas clínicas e fisioterápicas utilizadas no tratamento desta população; Avaliar a condição física e funcional e verificar os efeitos de um programa de exercícios físicos ambulatorial e domiciliar nos indivíduos que apresentarem déficit após internação no HU-Uel por COVID-19.

**Objetivo Secundário:**

- Identificar o tratamento fisioterápico, bem como de oxigenoterapia e ventilação mecânica invasiva e não-invasiva utilizado na assistência aos pacientes com diagnóstico de COVID-19 hospitalizados nas diferentes unidades de internação do HU-Uel;
- Correlacionar técnicas de tratamento fisioterápico utilizadas com a

evolução clínica dos indivíduos internados no HU-Uel com COVID-19;

- Comparar as respostas clínicas e funcionais antes e após os procedimentos de fisioterapia aplicados nos pacientes internados no HU-Uel com COVID-19;
- Descrever a evolução e os desfechos dos pacientes internados com COVID-19 que necessitaram de ventilação mecânica invasiva;

- o Descrever os protocolos para manejo da ventilação mecânica invasiva e os principais parâmetros utilizados;
- o Identificar potenciais fatores que possam ter contribuído para falha no desmame ventilatório;
- o Analisar o tempo de ventilação mecânica e as complicações devido ao tempo prolongado de ventilação;
- o Descrever as condutas fisioterapêuticas utilizadas no tratamento do paciente crítico com via aérea artificial;
- o Comparar o

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

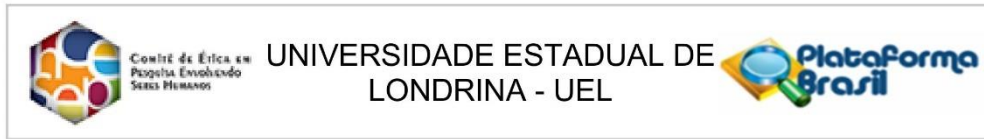
**CEP:** 86.057-970

**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.327.528

sucesso de desmame ventilatório com o tempo de internação e mortalidade. • Avaliar o estado geral de saúde, função pulmonar, capacidade funcional, qualidade de vida relacionada à saúde, sinais de ansiedade e depressão e níveis de atividade física na vida diária de pacientes sobreviventes que foram internados por COVID-19 no HU-UEL. • Verificar os efeitos de dois programas de exercícios físicos: um programa ambulatorial e outro domiciliar para pacientes sobreviventes de infecção grave por COVID-19 e com déficit físico e/ou funcional após internação no HU-UEL. • Melhorar o estado funcional, capacidade de exercício, qualidade de vida relacionada à saúde e níveis de atividade física na vida diária dos participantes por meio de um programa de exercícios físicos ambulatorial e domiciliar.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo com o documento PB\_Informações básicas:

Riscos:

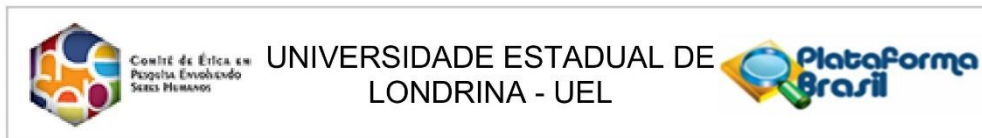
Os procedimentos vinculados ao presente projeto não acarretam prejuízos físicos e/ou morais aos indivíduos envolvidos. O sigilo em relação à identidade dos mesmos será mantido. Os indivíduos que seguirão os programas de exercícios poderão desistir a qualquer momento se assim o desejarem, sem que haja qualquer penalização. Caso haja algum evento adverso durante as avaliações ambulatoriais, o serviço de emergência do

HU-UEL será acionado se houver necessidade. Durante a realização do programa de exercícios físicos (ambulatorial e domiciliar), a ocorrência de eventos adversos é rara. Mas, caso ocorra, assistência de emergência será prestada no ambulatório (que fica próximo ao Pronto Socorro do HUUEL). Para os indivíduos que farão os exercícios no domicílio, estes serão orientados a sempre realizar o programa na presença de outra pessoa e será fornecida orientação a respeito de como identificar eventos adversos importantes, condutas a serem tomadas para reversão do quadro e sobre como acionar o serviço de emergência do município, se necessário.

Benefícios:

A partir deste projeto, espera-se obter características fundamentais sobre o curso da doença COVID-19 e o seu manejo clínico e fisioterapêutico ainda não observadas na prática clínica em Londrina e região. A obtenção desses dados auxiliará na compreensão das respostas ao tratamento e norteará a elaboração de protocolos e/ou estratégias de enfrentamento desta e de outras infecções respiratórias graves no futuro. Finalmente, considerando os impactos negativos nos pacientes com internação prolongada que evoluem com déficit físico funcional importante

**Endereço:** LABESC - Sala 14  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 86.057-970  
**UF:** PR **Município:** LONDRINA  
**Telefone:** (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.327.528

devido à COVID-19, espera-se que os programas de exercícios físicos, tanto o ambulatorial quanto o domiciliar, resultem em benefícios no estado neuropsicológico, físico e funcional dos pacientes. Finalmente, espera-se encontrar superioridade na magnitude dos benefícios dos exercícios no grupo ambulatorial, por ser um programa com supervisão, o que assegura maior qualidade, por meio do controle em relação à carga e tempo de treinamento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante e de grande importância para o momento vivenciado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentou folha de rosto preenchida e assinada, tendo como órgão o Programa de pós-graduação em Ciências da Reabilitação, no entanto o projeto foi apresentado como projeto institucional da docente com a participação e envolvimento de um grande número de pesquisadores.

Apresentou autorização do HU para realização da pesquisa

Apresentou termo de sigilo e confidencialidade

Apresentou TCLE em acordo com a resolução.

Apresentou os instrumentos de coleta de dados: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Hospital Anxiety And Depression Scale - HADS) e A avaliação do estado funcional será feita utilizando-se a aplicação da escala de

estado funcional pós-COVID-19 A data de coleta de dados está prevista para início em 01/09/2020, portanto retrospectiva a data de avaliação.

O orçamento previsto e de R\$ 1.990,00 e será financiado pela própria pesquisadora.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

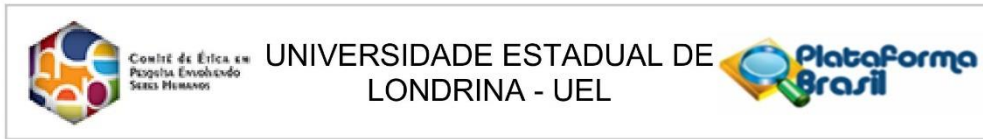
Solicita-se esclarecimento das seguintes pendências:

Pendência 01) Apresentar declaração assinada pela pesquisadora de que o projeto ainda não teve início em sua coleta de dados, uma vez que a data prevista no cronograma é de 01/09/2020 e o CEP não pode avaliar projetos que já estejam em andamento. ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 02) Ajustar o cronograma na Plataforma Brasil com previsão de data de coleta de dados posterior a data de emissão de parecer de aprovação por este CEP ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 03) Esclarecer e/ou informar no TCLE os participantes que optarem por fazer o programa ambulatorial que será ressarcidos dos gastos em se deslocarem até o HU, da mesma

**Endereço:** LABESC - Sala 14  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 86.057-970  
**UF:** PR **Município:** LONDRINA  
**Telefone:** (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.327.528

forma quanto aos retornos dos participantes em 6 e 12 meses após o programa. ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 04) Apresentar os instrumentos de coleta de dados: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Hospital Anxiety And Depression Scale - HADS) e A avaliação do estado funcional será feita utilizando-se a aplicação da escala de estado funcional pós-COVID-19 ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 05) Esclarecer como se dará a divisão dos participantes em fazer as atividades em casa ou no ambulatório, é importante que isto este claro, principalmente para os participantes, em alguns locais está escrito que será escolha do participante, mas na metodologia dá entender que serão dois grupos que serão comparados. ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresenta-Lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

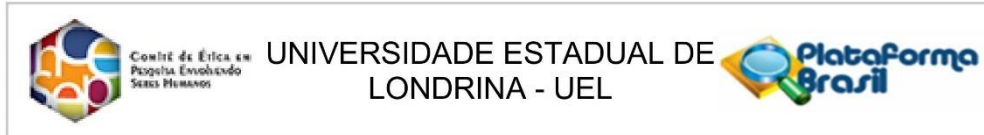
Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

**Endereço:** LABESC - Sala 14  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 86.057-970  
**UF:** PR **Município:** LONDRINA  
**Telefone:** (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.327.528

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1603919.pdf	01/10/2020 16:25:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_pos_pendencias.pdf	01/10/2020 16:21:31	Vanessa Suziane Probst	Aceito
Outros	Escala_de_estado_funcional_pos_COVID.pdf	01/10/2020 16:15:56	Vanessa Suziane Probst	Aceito
Outros	HADS.pdf	01/10/2020 16:14:38	Vanessa Suziane Probst	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PP_COVID_final_resposta_pendencias.pdf	01/10/2020 16:14:14	Vanessa Suziane Probst	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_pesquisadora_projeto_ainda_nao_teve_inicio.pdf	01/10/2020 16:10:36	Vanessa Suziane Probst	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_CAPEC_HULondrina_Vanessa_Suziane_Probst.pdf	25/09/2020 13:55:02	Vanessa Suziane Probst	Aceito
Outros	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE_PPCOVID.pdf	14/08/2020 18:00:57	Vanessa Suziane Probst	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_ProjetoCOVID19_comassinaturas.pdf	14/08/2020 15:52:27	Vanessa Suziane Probst	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 08 de Outubro de 2020

Assinado por:  
**Ana Lucia Ferreira da Silva**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** LABESC - Sala 14  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 86.057-970  
**UF:** PR **Município:** LONDRINA  
**Telefone:** (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br

## ANEXO C

### Normas de formatação do artigo no periódico *Pneumology Journal*

*Pulmonology* (previously *Revista Portuguesa de Pneumologia*) will consider for publication papers (original articles or revisions, case reports, letters to the editor, commentaries etc) that are related directly or indirectly with the Respiratory System. The opinions expressed are exclusively the responsibility of the authors. Only manuscripts containing original material which has not yet been published, wholly or partially (including tables and figures), and which have not been submitted to be published elsewhere, will be considered for publication. Before submitting manuscripts, authors must obtain all necessary authorizations for the publication of the submitted material.

Texts should be written in English.

**Articles on original research:** The text must not exceed 2500 words, excluding references and tables, and be organized into introduction, methods, results, discussion and conclusions, with a maximum of 4 tables and/or figures. In the materials and methods there must be a complete and appropriate reference to the statistical methods used and the results should be quite sufficiently explicit.

#### **Article structure**

##### *Subdivision - unnumbered sections*

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

##### *Introduction*

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

##### *Material and methods*

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

##### *Results*

Results should be clear and concise.

##### *Discussion*

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

### *Conclusions*

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

### *Appendices*

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

### **Essential title page information**

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

### **Abstract**

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

### **Structured abstract**

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

The headings will consist of: «Introduction and Objectives», «Patients or Materials and Methods», «Results» and «Conclusions».

### **Keywords**

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using British spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

### *Abbreviations*

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

### *Acknowledgements*

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

### *Formatting of funding sources*

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### *Units*

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

### *Math formulae*

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

### **Artwork**

#### *Image manipulation*

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

### *Electronic artwork*

#### General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed guide on electronic artwork is available.

**You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.**

#### Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/halftone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

#### **Please do not:**

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

### *Color artwork*

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites). Further information on the preparation of electronic artwork.

### *Figure captions*

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

### **Tables**

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

### **References**

#### *Citation in text*

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

#### *Reference links*

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

#### *Web references*

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a

source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

#### *Data references*

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. This identifier will not appear in your published article.

#### *Preprint references*

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

#### *References in a special issue*

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

#### *Reference style*

*Text:* Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

*List:* Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

#### *Examples:*

Reference to a journal publication:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;**163**:51;9. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

2. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Helv. 2018*; **19**:e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

3. Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

4. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281;304.

Reference to a website:

5. Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13 March 2003].

Reference to a dataset:

[dataset] 6. Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51;9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to

'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (J Am Med Assoc 1997;**277**:927-34)(see also Samples of Formatted References).

#### *Journal abbreviations source*

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

#### **Video**

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

#### **Supplementary material**

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

#### **RESEARCH DATA**

This journal encourages you to share data that supports your research publication in an appropriate data repository, and enables you to interlink the data with your published articles. If you are sharing data, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation.

Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

#### **RESEARCH DATA**

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

### **Data linking**

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that give them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page.

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

### ***Mendeley Data***

This journal supports *Mendeley Data*, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. Before submitting your article, you can deposit the relevant datasets to Mendeley Data. Please include the DOI of the deposited dataset(s) in your main manuscript file. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the Mendeley Data for journals page.

### ***Data statement***

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the Data Statement page.

## AFTER ACCEPTANCE

### **Online proof correction**

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors. If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

### **Offprints**

The corresponding author will be notified and receive a link to the published version of the open access article on ScienceDirect. This link is in the form of an article DOI link which can be shared via email and social networks. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's Author Services.

