

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

FERNANDA DOS REIS FERREIRA

**COMPARAÇÃO ENTRE A EFETIVIDADE DA INTERFACE HELMET
USANDO FLUXOMETROS VERSUS VENTILADOR MECÂNICO PARA
VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA EM PACIENTES COM COVID 19. ENSAIO
CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO.**

São Paulo

2022

FERNANDA DOS REIS FERREIRA

**COMPARAÇÃO ENTRE A EFETIVIDADE DA INTERFACE
HELMET USANDO FLUXOMETROS VERSUS VENTILADOR
MECÂNICO PARA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA EM
PACIENTES COM COVID-19. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO
E RANDOMIZADO.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho – UNINOVE, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Reabilitação.

Aluna: Fernanda dos Reis Ferreira

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana Maria Malosá Sampaio

Ferreira, Fernanda dos Reis Ferreira.

Comparação entre a efetividade da interface helmet usando fluxômetros versus ventilador mecânico para ventilação não invasiva em pacientes com COVID-19. Ensaio clínico controlado e randomizado./ Fernanda dos Reis Ferreira. 2022.

52 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2022.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Luciana Maria Malosá Sampaio

1. Helmet. 2. COVID-19. 3. Ventilação mecânica não invasiva. 4. SARS-CoV-2.

I. Sampaio, Luciana Maria Malosá.

II. Título.

CDU 615.8

São Paulo, 07 de dezembro de 2022.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): FERNANDA DOS REIS FERREIRA

Título da Dissertação: "Comparação Entre a Efetividade da Interface Helmet Usando Fluxômetro Versus Ventilador Mecânico para Ventilação Não Invasiva Em Pacientes Com Covid 19. Ensaio Clínico Controlado e Randomizado"

Presidente: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO



Membro: PROF. DR. IVAN PERES COSTA



Membro: PROFA. DRA. MARLENE APARECIDA MORENO



DEDICATÓRIA

Ao nosso Senhor Jesus Cristo: “Pois todas as coisas vêm dele, existem por meio dele, e são para ele.” (Romanos 11:36)

Agradecimentos

A minha irmã Thaiany, que sempre dizia o quanto se orgulhava da minha dedicação aos estudos, e desta forma me impulsionava a estudar ainda mais. A qual, eu ansiava em contar que havia passado no mestrado, mas que foi uma vítima fatal da COVID-19 antes que eu pudesse ser feliz por mais um dia ao seu lado. Sou grata por ter transformado tantas desgraças em graça, em motivo de muitas risadas.

Ao meu marido Douglas e nossa filha Ananda, que me proporcionaram a oportunidade de construir o que há de mais valioso no mundo, a família, sendo ela o que dá sentido a todas as outras áreas da vida. Sem vocês essa conquista seria apenas uma corrida atrás do vento.

Ao meu irmão, Dr. Luiz Fernando, que foi o primeiro pesquisador que conheci e meu primeiro exemplo.

A minha mãe que mesmo sem escolaridade básica me dizia quando era criança que o conhecimento é o único bem que nunca poderão me roubar.

As minhas amigas Adrielle, Débora e Daniele, que são as primeiras mulheres inteligentes que admirei e me afeiçoei, que nos dias difíceis me trazem a memória aquilo que me dá esperança

A Dra. Luciana Malosá, minha orientadora, e ao Dr. Ivan Peres Costa, meu coorientador, pela oportunidade de ingressar no programa de mestrado, me abrindo a porta para que eu chegasse até aqui, mesma porta que ao sair me dará a oportunidade de ir ainda mais longe.

A todos os colaboradores que compartilharam conhecimentos e dedicaram tempo ao desenvolvimento e aperfeiçoamento deste projeto.

A Universidade Nove de Julho por ter disponibilizado toda estrutura, investimento e bolsa de estudo.

RESUMO

Introdução: A síndrome do desconforto respiratório agudo grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) tem como principal manifestação clínica a insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, que em 58% dos casos dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) evolui com a necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI). A ventilação não invasiva (VNI) por meio da interface helmet é uma alternativa para diminuição da taxa de intubação e mortalidade. Com a escassez de ventilador mecânico (VM) durante os períodos de ápice da pandemia, o uso da interface helmet pressurizado com fluxômetro de oxigênio (FO) e válvula de PEEP (VP) foram uma importante alternativa de aplicação da VNI nesses pacientes. **Objetivo:** Comparar a efetividade da interface helmet com FO e VP versus o VM para realização de VNI em pacientes com SARS-CoV-2. **Método:** Este ensaio clínico randomizado unicêntrico recrutou um total de 135 indivíduos adultos em um hospital privado projetado ao tratamento de pacientes com SARS-CoV-2. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: (a) grupo intervenção (GI), que usou o helmet com FO e VP; e (b) grupo controle (GC) que pressurizou usando o VM. Foi seguido um protocolo de inclusão, avaliação da gasometria arterial, frequência respiratória (FR), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), escala de Borg modificada, e uma escala analógica visual. **Resultados:** As taxas médias de intubação para o GC e GI foram respectivamente de 56,1 e 42,6%, sem diferença estatística ($p=0,27$). A média de dias de uso do helmet no GI foi 3,9 ($\pm 2,7$) e 4,3 ($\pm 4,7$) no GC. A média de dias de internação no GI foi 16,0 ($\pm 7,7$) vs. 18,1 (9,6) do GC. **Conclusão:** Como ponto relevante deste estudo, destacamos que esse é o primeiro estudo a estudo mostrar que a pressurização a interface do capacete usando um FO e uma VP é tão eficaz quanto um VM. Isso, viabiliza uma alternativa terapêutica de baixo custo.

Palavras-chave: Helmet, Ventilação não-invasiva, COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Background: The severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has as its main clinical manifestation the acute hypoxemic respiratory failure, which in 58% of cases of patients admitted to intensive care units (ICUs) evolves with the need for invasive mechanical ventilation (IMV). Non-invasive ventilation (NIV) using the helmet interface is an alternative to reduce intubation and mortality rates. With the shortage of mechanical ventilator (MV) during the peak periods of the pandemic, the use of the helmet interface pressurized with oxygen flow meter (FM) and PEEP valve (PV) was an important alternative for the application of NIV in these patients. **Objective:** To compare the effectiveness of helmet interface with FM and PV versus the MV in performing NIV in patients with SARS-CoV-2. **Method:** This single-center randomized clinical trial recruited a total of 135 adult subjects in a private hospital designed for the treatment of patients diagnosed with SARS-CoV-2. Patients were randomized into two groups: (a) intervention group (IG), who wore the helmet with FM and PV; and (b) control group (CG), that pressurized using MV. They followed a protocol for inclusion, evaluation of blood gases, respiratory rate (RR), peripheral oxygen saturation (SpO₂), modified Borg scale, and a visual analog scale. **Results:** The mean intubation rates for the CG and IG were 56.1 and 42.6 %, respectively, without a statistical difference ($P=0.27$). The average number of days of helmet use for the IG were $3.9 (\pm 2.7)$ and $4.3 (\pm 4.7)$ for the CG. The mean number of hospitalizations in the IG were $16.0 (\pm 7.7)$ vs. $18.1 (9.6)$ from the CG. **Conclusion:** As a relevant point of this study, we highlight that this is the first study to show that pressurizing the helmet interface using an OF and a PV is as effective as a MV. This enables a low-cost therapeutic alternative.

Keywords: Helmet; Non-invasive ventilation; COVID-19, SARS-CoV-2.

Sumário

1. Contextualização	14
1.1. A pandemia de COVID-19	14
1.2. Métodos diagnósticos para SARS-CoV-2	Erro! Indicador não definido.
1.3. Fisiopatologia da SARS	Erro! Indicador não definido. 6
1.4. Suporte ventilatório na COVID-19	Erro! Indicador não definido. 6
1.5. Helmet	Erro! Indicador não definido. 7
1.6. Efeitos fisiológicos do Helmet CPAP	Erro! Indicador não definido. 8
1.7. Precauções no uso do Helmet CPAP	Erro! Indicador não definido. 8
2. Justificativa	22
3. Objetivo	24
3.1. Objetivo primários	24
3.2. Objetivos Secundários	24
4. Material e método	26
4.1. Desenho do estudo	26
4.2. Elegibilidade	26
4.2.1. Critérios de Inclusão	26
4.2.2. Critérios de Exclusão	27
4.3. Amostra	27
4.4. Recrutamento e Randomização	27
4.4.1. Recrutamento	27
4.4.2. Randomização	28
4.5. Procedimentos	29
4.6. Intervenção	330
4.7. Métodos de Avaliação	31
4.7.1. Protocolo do Estudo	31
4.7.2. Gasometria arterial	31
4.7.3. Escala de Borg Modificada e Escala Visual Analógica	31
4.7.4. Monitorização Respiratória e Hemodinâmica	31
4.8. Análise estatística	34
5. Resultados	356
5.1. Desfecho primário	367
5.2 Desfechos secundários	367
6. Discussão	411
6.1. Limitações do estudo	433
7. Conclusão	455

8. Referências	477
-----------------------------	------------

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – A Definição de Berlim da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Tabela 2 – Dados demográficos

Tabela 3 – Resultados primário e secundários de acordo com o grupo de estudo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do Consort

Figura 2 – Protocolo de instalação do Helmet

Figura 3 – Protocolo de desmame do Helmet

Figura 4 – Sobrevida em 28 dias

LISTA DE ABREVIATURAS

ARDS: Acute respiratory distress syndrome

CO₂: gás carbônico

COVID-19: doença do coronavírus 19

CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

FiO₂: fração inspirada de oxigênio

FO: fluxômetro de oxigênio

FR: frequência respiratória

GC: grupo controle

GI: grupo intervenção

MS: Ministério da Saúde

O₂: oxigênio

OMS: Organização Mundial da Saúde

PaO₂: pressão arterial de oxigênio

PEEP: pressão expiratória final positiva

P-SILI: lesão pulmonar autoinfligida

RASS: Escala de Sedação por Agitação de Richmond

RNA: ácido ribonucleico

rpm: respiração por minuto

RT-PCR: reverse transcription polimerase chain reaction

SaO₂: saturação arterial de oxigênio

SARA: Síndrome da angústia respiratória aguda

SARS-CoV-2: síndrome do desconforto respiratório agudo grave do coronavírus 2

SpO₂: saturação periférica de oxigênio

SRAG: Síndrome respiratória aguda grave

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.

UTIs: unidades de terapia intensiva

VM: ventilador mecânico

VMI: ventilação mecânica invasiva

VNI: ventilação não invasiva

VP: válvula de PEEP

1. Contextualização

1.1. A pandemia de COVID-19

Em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, surgiram os primeiros casos da doença do coronavírus 19 (COVID-19), que progrediu rapidamente para uma pandemia como anunciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020.¹ A COVID-19 causou um aumento súbito no número de internações hospitalares e óbitos.¹

Até o presente momento a OMS relatou 6.517.123 óbitos decorrentes do SARS-CoV-2, e de acordo com os dados do Ministério da Saúde (MS) 685.334 óbitos foram computados no Brasil, fazendo desta nação o segundo país com o maior número de óbitos.^{2,3}

A rápida e repentina propagação desta doença sobrecarregou os sistemas de saúde a nível mundial, provocando assim, impactos sociais, econômicos, culturais e políticos em escala global.^{4,5}

Em março de 2021, o boletim da Fiocruz alertou sobre o colapso dos sistemas de saúde devido às altas taxas de ocupação de leitos em todos os estados brasileiros, que ultrapassaram a margem de 100% de ocupação.⁶

A limitação estrutural responsável pelo colapso dos sistemas de saúde foi a falta de leitos nas UTIs e a escassez de VM, sendo a insuficiência dos equipamentos para suporte ventilatório o problema mais crítico devido ao desequilíbrio mundial entre oferta e procura de ventiladores mecânicos causados pela pandemia.⁷

1.2. Métodos diagnósticos para SARS-CoV-2

O vírus da COVID-19 foi denominado como SARS-CoV-2 devido a sua característica em causar a síndrome respiratória aguda grave (SARS) nos indivíduos infectados. A SARS, também é conhecida como SARA (Síndrome da angústia respiratória aguda), SRAG (Síndrome respiratória aguda grave) ou ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*).⁸

A SARS causa redução da complacência pulmonar e hipoxemia, porém não é uma condição patognomônica dos pacientes com COVID-19, mas está associada a muitas doenças.^{8,9} Contudo, nos anos de 2021 e 2022, das

ocorrências de SARS no Brasil, respectivamente, 70,5% e 40% dos casos foram ocasionadas pelo SARS-CoV-2.³

O diagnóstico da SARS é baseado nos critérios da definição de Berlim de 2012, que estão expostos na tabela 1.¹⁰

Tabela 1 – A Definição de Berlim da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Momento	Dentro de uma semana de insulto clínico conhecido, ou novo, ou sintomas respiratórios progressivamente piores.
Imagem do tórax (Radiografia ou Tomografia Computadorizada)	Opacidades bilaterais – não completamente explicadas por derrames, colapso lobar/pulmonar, ou nódulos.
Origem do edema	Insuficiência respiratória não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluídos. Avaliação objetiva necessária (ex. ecocardiograma) para excluir edema hidrostático, se nenhum fator de risco estiver presente.
Oxigenação:	
Leve	$200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ com PEEP ou CPAP ≥ 5 cmH ₂ O
Moderada	$100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ com PEEP ≥ 5 cmH ₂ O
Grave	$PaO_2/FiO_2 \leq 100$ com PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

O padrão ouro para a confirmação do diagnóstico de SARS-CoV-2 se dá por um teste de PCR (*polimerase chain reaction*) específico, ao qual detecta o RNA viral em secreções do trato respiratório, e normalmente é solicitado para os pacientes que apresentam sintomas e história com probabilidade de infecção. O teste de sorologia para COVID-19 também proporciona a confirmação do diagnóstico.⁸ Quando disponível no serviço de saúde, a tomografia

computadoriza de tórax costuma ser solicitada como método de diagnóstico auxiliar.^{8,11}

1.3. Fisiopatologia da SARS

Na afecção viral de SARS-CoV-2 as células pulmonares são afetadas, gerando descamação de pneumócitos, formação de membrana hialina nos alvéolos, inflamação intersticial com infiltração de linfócitos. Além disso, nos espaços intra-alveolares há células sinciciais multinucleadas e pneumócitos aumentados atípicos, que provocam a SARS.^{8,12}

Nos casos graves da COVID-19 considera-se que a “tempestade de citocinas” resultante da cascata inflamatória contribua de forma singular na progressão da SARS, uma vez que, promove a resposta imune e inflamatória.⁸

Logo, essas alterações patológicas da SARS, são resultantes de uma intensa resposta inflamatória aguda nos alvéolos, e provocam dano alveolar difuso no pulmão, que alteram a ventilação/perfusão pulmonar impedindo a troca gasosa adequada entre oxigênio e gás carbônico.⁸

Essa disfunção respiratória pode levar a necessidade de suporte respiratório devido aos sintomas de dispneia intensa e hipoxemia.^{8,13}

1.4. Suporte ventilatório na COVID-19

Um estudo na cidade de Wuhan mostrou que 41,8% dos pacientes internados por COVID-19 desenvolveram SARS, e quando comparados aos pacientes sem SARS, 72,6% necessitaram de VNI e 7,2% de VMI.¹⁴ No Brasil, dados recentes do registro nacional de terapia intensiva, mostram que nas UTIs brasileiras, 37,7% dos pacientes com SARS-CoV-2 necessitaram de VNI e 48% de VMI.¹⁵

O uso da VNI na COVID-19 como primeira estratégia de suporte ventilatório está associado com o aumento da sobrevida, mesmo nos pacientes que apresentam falha na VNI com subsequente intubação orotraqueal, há melhores probabilidades de sobrevida em comparação aos pacientes que foram diretamente submetidos a VMI.¹⁶

A VNI representa uma estratégia essencial não só para os pacientes, mas particularmente em ambientes com recursos limitados, ou seja, em que há escassez de VM.¹⁶

1.5. Helmet

A interface helmet é um capacete de plástico transparente. Em sua região do cervical denominado colar, este dispositivo é encontrado em diferentes tamanhos, isso permite um ajuste mais adequado ao pescoço do paciente, que por sua vez diminui o escape aéreo.¹⁷

Há aproximadamente 30 anos, o helmet é uma alternativa entre as interfaces tradicionais, mas somente na atual pandemia o aparelho foi adaptado para ser pressurizar diretamente na rede de gases usando fluxômetros (com uma combinação de ar comprimido e oxigênio) e PV.¹⁸

Ao considerar a escassez de ventiladores durante a pandemia, o uso da interface helmet pressurizada sem a necessidade de um VM, foi considerado um importante instrumento de baixo custo.^{18,19} Um estudo com médicos europeus mostrou que o menor custo está entre os três principais fatores na escolha da interface da VNI.²⁰ Outro fator importante na seleção da interface, é o conforto do paciente, e neste quesito o capacete é superior as máscaras faciais quando a terapia se estende ao decorrer de vários dias. Isso, porque reduz o risco de úlcera facial, permite a alimentação e hidratação via oral sem remover o capacete, e promove mais conforto em caso de espirro ou tosse.^{17,20}

Em relação a segurança dos profissionais da saúde, a VNI realizada por meio do capacete mostrou ter dispersão de ar insignificante com contaminação mínima do ar ambiente. As evidências científicas sugerem a instalação de filtro antiviral (na entrada inspiratória e na saída expiratória do capacete) para reduzir ao máximo a dispersão de gotículas.²¹

Na Itália o helmet foi amplamente utilizado durante a pandemia de COVID-19, e em muitos serviços de saúde no Brasil.²² No entanto, não há estudos sobre sua pressurização diretamente na rede de gases usando apenas um FO de baixo fluxo e uma VP, nem sobre sua segurança e eficácia para o manejo de adultos com SARS-CoV-2.¹⁹

1.6. Efeitos fisiológicos do Helmet CPAP

O helmet pressurizado diretamente na rede de gases é uma das formas de entrega de VNI.²³ Esta modalidade de ventilação não invasiva fornece pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) durante a inspiração e expiração, que

permite a aplicação de PEEP (pressão expiratória final positiva) quando conectado a uma VP.¹⁹

A PEEP consiste na aplicação de uma resistência durante a expiração, com o intuito de manter uma pressão positiva na via aérea.^{24,25} A finalidade terapêutica da PEEP é otimizar a *clearance* pulmonar, aumentar a capacidade residual funcional, redistribuir o líquido extravascular, otimizar a administração de broncodilatadores, diminuir o shunt intrapulmonar.²⁴

A aplicação da PEEP durante a insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, demonstrou melhorar a oxigenação arterial, e consequentemente reduzir o trabalho respiratório nos diagnósticos de: edema pulmonar, atelectasia e pneumonia.²⁶ Os vários efeitos fisiológicos do CPAP sobre a função cardiopulmonar, teoricamente, estão relacionados com a elevação da pressão transpulmonar por meio da PEEP intrínseca.²⁵

O Helmet CPAP pode diminuir a incidência de intubação endotraqueal decorrente de complicações respiratórias após cirurgia abdominal, em pacientes com neoplasia hematológica, e na insuficiência respiratória hipoxêmica grave.^{27,28,29} Bem como, reduzir a evolução da lesão pulmonar aguda nesses pacientes oncológicos.²⁸

1.7. Precauções no uso do Helmet CPAP

Quando administrado de forma inadequada e/ou sem indicação clínica, o CPAP pode provocar distensão excessiva dos espaços alveolares normais, causar barotrauma, aumentar o espaço morto fisiológico e reduzir a perfusão tecidual.²⁶ Além disso, a PEEP excessiva pode acarretar efeitos prejudiciais sobre o acoplamento neuro-diafragmático e o débito cardíaco, particularmente em pacientes com função ventricular esquerda preservada.^{26,30}

Em razão do volume interno de gás ser maior que o volume corrente, o capacete pode facilitar a reinalação de CO₂.³¹ Na comparação do uso do Helmet CPAP com um VM versus com um sistema de fluxo contínuo composto por fluxômetro ar comprimido e uma válvula de PEEP, o uso com o VM está associado a maiores taxas de CO₂ devido ao fluxo de gás ser igual ao volume corrente do sujeito.³² Quando comparado a máscara facial, o helmet pode apresentar concentrações de CO₂ mais altas em pacientes ventilados na

modalidade pressão suporte de um VM convencional, com fluxos inspiratórios variando entre 20 e 60 L/min.³³ No ventilador mecânico, níveis de pressão suporte ajustados para manter um fluxo inspiratório acima de 100 L/min foi uma estratégia usada para evitar a reinalação de CO₂.³⁴ Outra forma, de minimizar a reinalação de gás carbônico é a utilização do capacete por sistema de fluxo contínuo, ou seja, sem a utilização de um ventilador mecânico.³³ Sintetizando, as taxas de fluxo mais altas correspondem a concentrações inspiradas de CO₂ mais baixas.²³

Outra repercussão negativa quanto ao uso do Helmet por meio do VM é a assincronia paciente-ventilador gerada pela maior complacência dispositivo, que por sua vez causa um atraso entre a entrega do fluxo inspiratório e o esforço inspiratório do paciente.³³ Para melhorar a sincronia paciente-ventilador e diminuir o esforço inspiratório, um estudo americano, ajustou o tempo de pressurização do ventilador em 50 milissegundos e a porcentagem de ciclagem em 50%.³⁴

A interrupção acidental do fluxo de gás pode ocasionar uma complicação grave, a asfixia, pelo aumento na concentração de CO₂, perda da pressão positiva e redução na concentração de oxigênio.³⁵ Tais consequências clínicas, podem ser retardadas pela presença de uma válvula anti-asfixia na interface helmet, levando em consideração que quanto maior o tamanho da válvula menor a reinalação de CO₂, porém maior a perda de PEEP e redução da FiO₂.³⁶

Levando em consideração as complicações mencionadas acima, é essencial o monitoramento de todos os pacientes submetidos ao Helmet CPAP ao menos com um oxímetro de pulso, sendo que os pacientes mais graves devem ser tratados somente em um ambiente de terapia intensiva, com supervisão cautelosa afim de prevenir as complicações descritas.³⁶

JUSTIFICATIVA

2. Justificativa

Embora, a diretriz de manejo de doentes críticos adultos com COVID-19 tenha compartilhado algumas recomendações quanto ao uso do Helmet por meio do ventilador mecânico, a maioria delas foram extrapoladas de estudos e experiência em pacientes críticos sem COVID-19. Outra limitação abordada nas diretrizes, é o fato do único estudo do uso do helmet em pacientes com COVID-19 ter sido realizado com um ventilador mecânico, em um momento que havia escassez desses equipamentos.¹⁹ Dessa forma, não fornecendo uma ferramenta de baixo custo no manejo da SARS-CoV-2.

O painel de diretrizes observou que o uso do Helmet por meio de um gerador de fluxo é uma possibilidade diante da falta de um ventilador mecânico. Porém, não fizeram nenhuma recomendação dada a incerteza sobre sua segurança e eficácia na COVID-19.¹⁹

Até o presente momento, não há nas diretrizes para o manejo de adultos graves com COVID-19, ou em outros ensaios clínicos um protocolo de desmame do Helmet CPAP, quando este é utilizado no decorrer de vários dias.^{19,37,38}

Assim, diante do exposto, a hipótese do estudo foi comparar o uso da ventilação não invasiva com a interface Helmet acoplada com FO e VP versus com um VM. Assim, possibilitando a validação um instrumento de baixo custo que minimizaria o problema da escassez de VM.

OBJETIVO

3. Objetivo

3.1. Objetivo Primário

Comparar a efetividade da interface Helmet por meio dos fluxômetros versus o ventilador mecânico para ventilação não invasiva em pacientes com COVID 19 comparando a taxa de intubação dos grupos.

3.2. Objetivos Secundários

Fornecer um protocolo de instalação e desmame do Helmet CPAP. Avaliar a taxa de mortalidade, e a média do número de dias dos seguintes desfechos: uso do capacete, internação hospitalar, permanência na UTI, e uso do dispositivo até a alta hospitalar.

MATERIAL E MÉTODO

4. Material e método

4.1. Desenho do estudo

Este ensaio clínico randomizado unicêntrico foi realizado entre junho e setembro de 2021 no Hospital Prof^a Lydia Storópoli. Esse hospital foi elaborado para o tratamento da COVID-19, e está localizado na cidade de São Paulo, na Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro. Este ensaio foi cadastrado (ensaiosclinicos.gov.br, N^o RBR-8gfdkg4) e conduzido de acordo com um protocolo que foi aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição (N^o 46677121.9.0000.5511). Com base no cálculo amostral, recrutamos 135 pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2.³⁹ Os pacientes foram determinados pelos médicos responsáveis pela admissão no Hospital Professora Lydia Storópoli Hospital.

4.2. Elegibilidade

4.2.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos indivíduos com idade superior a 18 anos, com insuficiência respiratória tipo I com diagnóstico confirmado de pneumonia por COVID-19 que atenderem todos os seguintes critérios:

- nível de consciência adequado, avaliado pela escala de Glasgow com pontuação mínima de 12;⁴⁰
- Em oxigenioterapia com FiO₂ variando entre 45-81%,
- PaO₂/FIO₂ ≥ a 150 mmHg, com diagnóstico de SDRA conforme definição dos critérios de Berlin;¹⁰
- PaCO₂ ≤ a 50 mmHg;
- saturação periférica de oxigênio (SpO₂) < 90% e saturação arterial de oxigênio (SaO₂) ≥ a 70 mmHg em oxigenioterapia ≥ 6 L/min;
- Ausência de história de insuficiência respiratória crônica ou insuficiência cardíaca moderada a grave (*New York Heart Association classe* > II ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 50%);⁴¹
- Estabilidade hemodinâmica sem drogas vasoativas ou com dosagem baixa.

4.2.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da pesquisa os pacientes que não apresentaram os critérios de inclusão, que exibirem qualquer contraindicação absoluta do uso da ventilação mecânica não invasiva e/ou que exibirem as seguintes condições:

- diagnóstico prévio de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com retenção crônica de CO₂ ou com características clínicas da mesma conforme o II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica de 2004;⁴²
- traqueostomia;
- indivíduos que recusaram intubação;
- indivíduos que receberem ventilação não invasiva ou oxigenioterapia de alto fluxo por mais de 12 horas no momento da triagem;
- hipoxemia não relacionada à pneumonia viral;
- sinais graves de hipoxemia, como cianose central, rebaixamento do nível de consciência, ou agitação psicomotora grave, frequência respiratória > 35 rpm e SpO₂ < 80%;
- e pacientes em cuidados paliativos.

4.3. Amostra

Os pacientes elegíveis tinham idade superior a 18 anos, com a RT-PCR confirmada para infecção por SARS-CoV-2. Pacientes que apresentaram alguma contraindicação absoluta ao uso de VNI foram excluídos.

Com base nos critérios de elegibilidade do estudo, todos os indivíduos (ou um representante legal determinado) que concordaram em participar do estudo e comprometeram-se com termos da pesquisa assinaram o TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido).

4.4. Recrutamento e Randomização

4.4.1. Recrutamento

O tipo de amostra foi consecutivo, considerando a ordem de atendimento.

A avaliação inicial foi realizada pelo médico responsável pela admissão, que realizou a triagem dos pacientes considerando os critérios de inclusão e exclusão do estudo, sendo usado um protocolo padrão para tal finalidade. Após a seleção os pacientes foram encaminhados à fisioterapia para dar continuidade ao protocolo do estudo.

Foram coletadas por meio de uma ficha de dados sócio-demográfica as informações, e as características clínicas dos indivíduos que aceitaram participar da pesquisa, bem como a assinatura do TCLE para a participação do estudo.

4.4.2. Randomização

O fluxo de indivíduos pelo estudo foi baseado nas recomendações do consort, conforme a Figura 1.⁴³

Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos na proporção de 1:1:

- Grupo controle: ventilador + Helmet (7Lives^R, São Paulo, Brasil),
- Grupo intervenção: fluxômetro + Helmet (7Lives^R, São Paulo, Brasil).

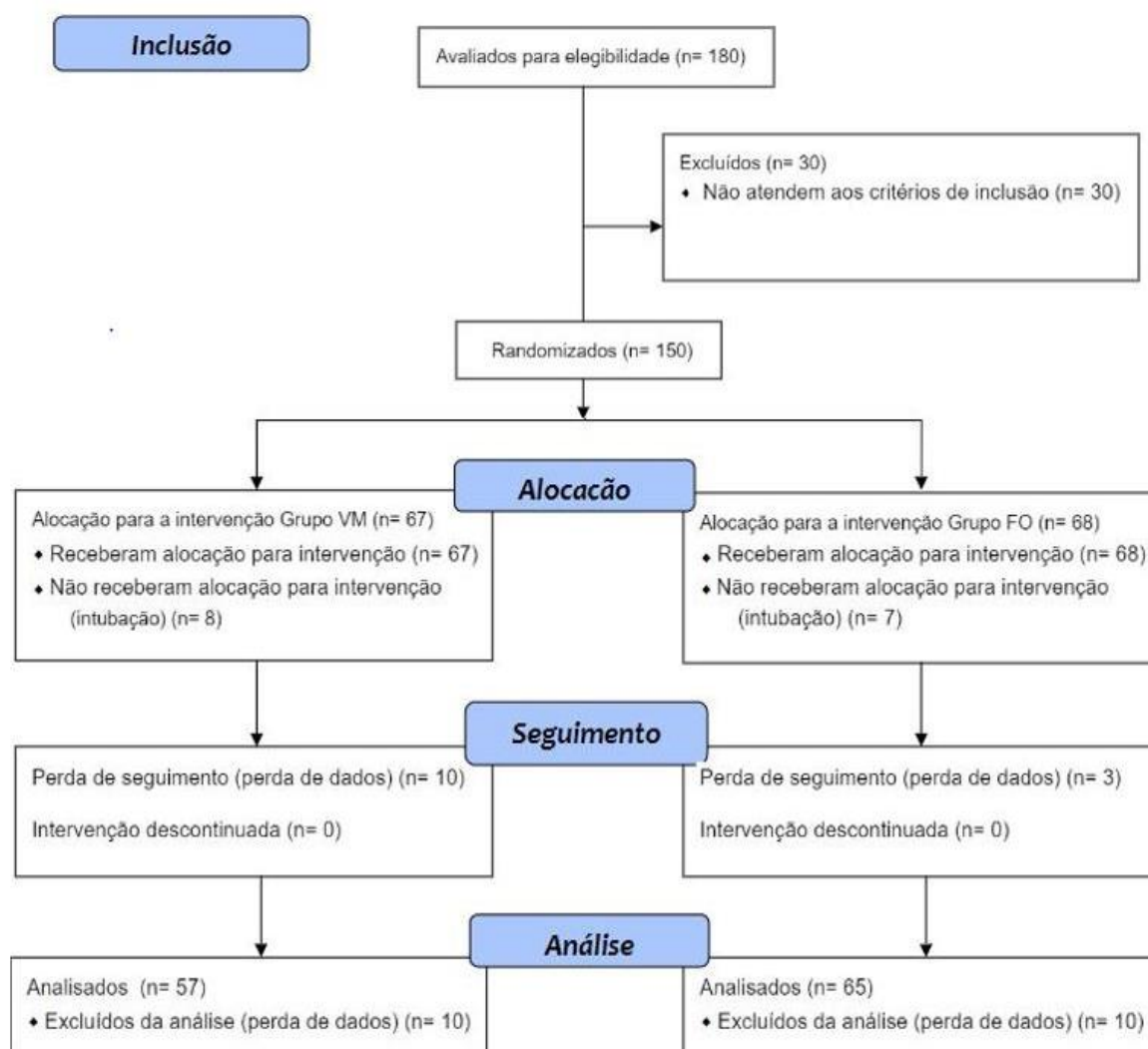


Figura 1: Fluxograma Consort

4.5. Procedimentos

Foram administrados medicamentos de acordo com o quadro clínico do paciente, sendo que todos os fármacos utilizados foram respaldados pelas prescrições médicas, que por sua vez, seguiram protocolos estabelecidos pela equipe médica. Os medicamentos utilizados no protocolo foram os seguintes:

- sedoanalgésicos (morfina e dexmedetomidina), para manter o paciente confortável durante o período de uso do dispositivo, mantendo a Escala de Sedação por Agitação de Richmond (RASS) entre 0 e -2;

- procinéticos (metoclopramida e simeticona), para reduzir o risco de vômitos intestinais e meteorismo em caso de aerofagia grave ocorrer;
- corticoides, dexametasona para pacientes com relação PaO_2/FiO_2 entre 200 e 150, e metilprednisolona para pacientes com relação PO_2/FiO_2 menor que 150 ou que não responderam ao tratamento inicial com dexametasona.

Foram instalados os seguintes dispositivos invasivos:

- acesso venoso central, para a administração medicamentosa;
- sonda nasoenteral, para manter a ingestão nutricional basal e reduzir esforço mastigatório;
- cateter vesical de demora, para reduzir pressão abdominal, melhorar a mecânica do diafragma, controlar o equilíbrio hídrico e reduzir a manipulação do paciente.

Após a avaliação médica inicial e a triagem, os pacientes foram abordados sobre o estudo, e aqueles que concordaram em participar foram abordados pela equipe de fisioterapia para instalação do dispositivo.

4.6. Intervenção

O grupo controle foi submetido à VNI com a interface Helmet pressurizada por meio de um VM (Mindray modelo E3, Beijing Aeonmed modelo VG70), configurado na modalidade de ventilação não invasiva que permitiu o ajuste da FiO_2 , da pressão inspiratória, da PEEP, e, indiretamente, do fluxo inspiratório.

O grupo intervenção foi submetido à VNI com a interface Helmet diretamente acoplada a régua de gases medicinais usando um FO de 15 L e uma VP. Neste grupo foi possível fazer ajustes diretos da PEEP por meio da VP e ajustes indiretos da FiO_2 e do fluxo inspiratório com o fluxômetro.

Em ambos os grupos os parâmetros foram ajustados inicialmente com valores mínimos para atingir uma $SpO_2 \geq 92\%$.

4.7. Métodos de Avaliação

4.7.1. Protocolo de Estudo

O protocolo do estudo está esquematizado na Figura 2 e 3.

4.7.2. Gasometria arterial

O exame auxiliou no diagnóstico de SARS, e na condução terapêutica da necessidade de ajustes ventilatórios.

A gasometria foi coletada pelo enfermeiro antes da instalação da interface, 2 horas após a instalação, e diariamente nos exames de rotinas do paciente avaliação até o desmame da interface.

4.7.3. Escala de Borg Modificada e Escala Visual Analógica

A percepção do nível de desconforto respiratório foi avaliada através da escala numérica de Borg modificada, que varia de 0 a 10. Sendo que, quanto maior o número, maior o esforço e pior a dispnéia.⁴⁴

A aplicação da Escala visual analógica de, que varia de 0 a 10, foi usada para avaliar o conforto e a claustrofobia do paciente. A elevação numérica nesta escala está diretamente relacionada com piora do desconforto respiratório.⁴⁵

4.7.4. Monitoriação Respiratória e Hemodinâmica

Um monitor dital monitorizou a frequência cardíaca, a SpO₂, a frequência respiratória e a pressão arterial.

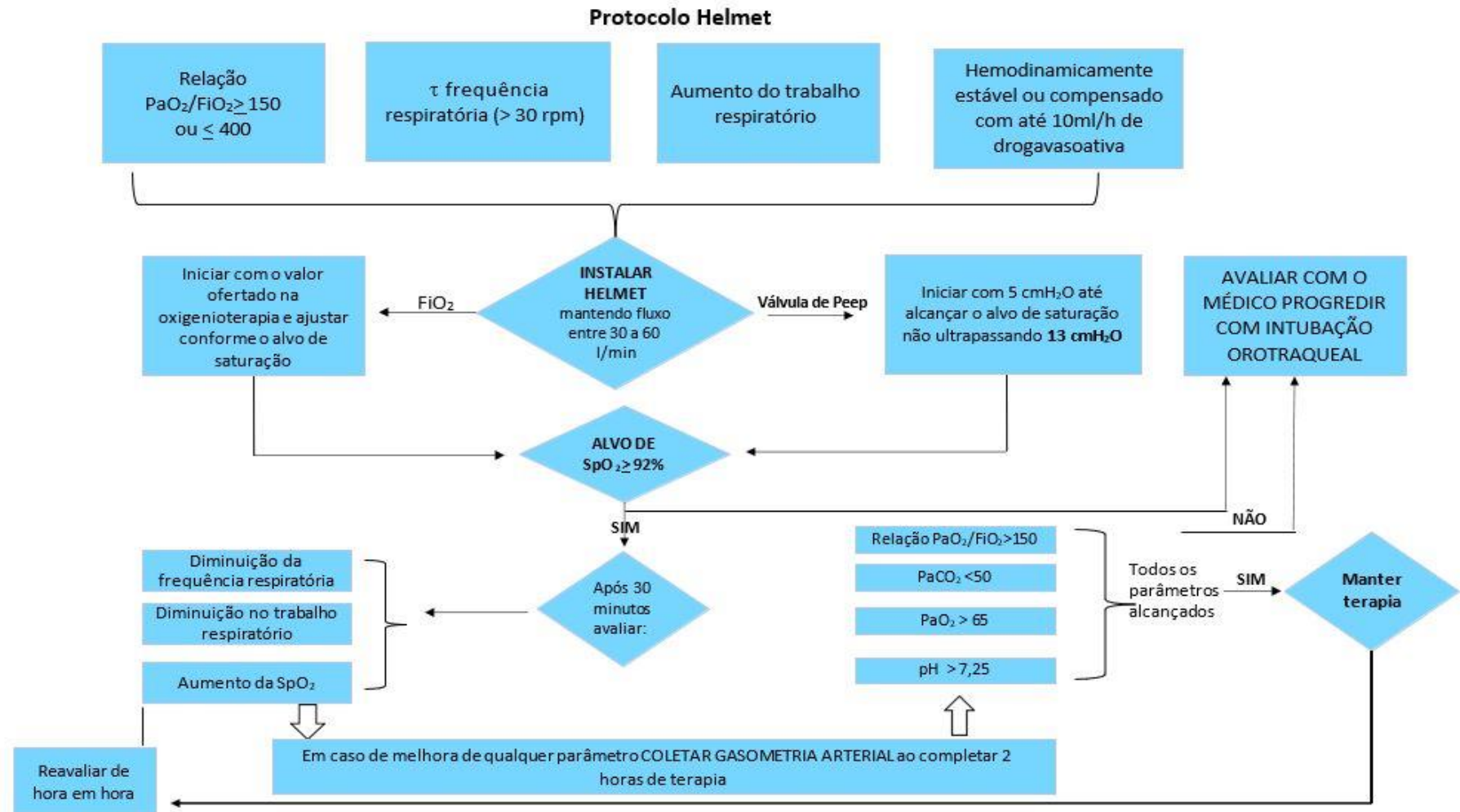


Figura 2: Protocolo de instalação do Helmet

VNI

Protocolo de desmame

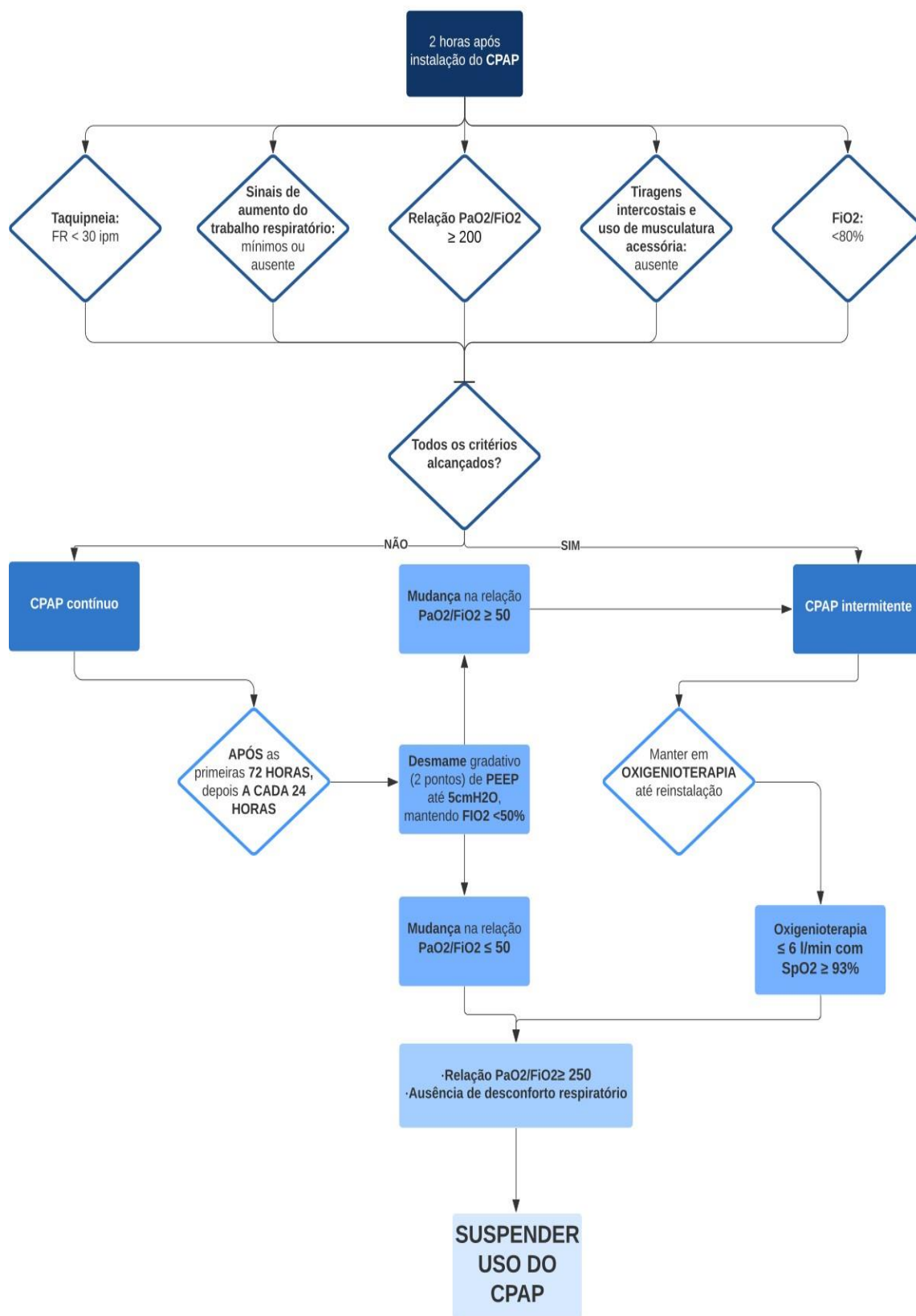


Figura 3: Protocolo de desmame do Helmet

4.8. Análise estatística

Os dados foram inicialmente analisados quanto à simetria pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis paramétricas foram apresentadas como média e desvio padrão, e as variáveis não paramétricas valores foram expressas em mediana e intervalo interquartil. Os valores categóricos estão expressos em números (porcentagens). Para análise intragrupo (antes e depois o protocolo) de variáveis paramétricas foi realizado o teste t pareado, e teste de Wilcoxon as não paramétricas. Para análise intergrupos, o teste t foi usado para dados independentes, ou o teste de Mann-Whitney para as variáveis paramétricos e não paramétricas, e foi utilizado o teste do χ^2 para variáveis categóricas.

A significância estatística foi fixada em $p < 0,05$. O número de dias até a intubação em cada momento foi analisado pelo método de Kaplan-Meier com intervalo de confiança de 95%. O teste log-rank foi usado para comparar curvas. Finalmente, os dados foram organizados e tabulados usando o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.22.0.

RESULTADOS

5. Resultados

Entre junho e setembro de 2021, 180 pacientes diagnosticados com insuficiência respiratória aguda foram admitidos em duas UTIs, desses 150 foram incluídos no protocolo do estudo. A randomização foi realizada por local de admissão. Inicialmente, 67 pacientes foram incluídos no grupo controle e 68 no grupo intervenção. No entanto, foram excluídos 13 participantes devido a violação importante do protocolo ou perda de dados. Por fim, permaneceram 57 pacientes no grupo controle e 65 no grupo intervenção para serem analisados.

Os dados sociodemográficos dos pacientes estão apresentando abaixo na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados demográficos.

	Ventilador (n=57)	Fluxo (n=65)	p
Idade, anos	56,3 ± 14,4	55,8 ± 13,9	0,880
Índice de massa corpórea, kg/m ²	30,3 ± 5,7	29,8 ± 5,3	0,636
Sexo, % masculino	61,4	56,9	0,616
Obesidade, %	22,8	32,3	0,243
Hipertensão, %	40,4	49,2	0,325
Diabetes tipo 2, %	19,3	32,3	0,103
Fumantes, %	5,3	9,2	0,500
Acometimento Pulmonar			
<50%, %	26,5	31,3	
50-75%, %	65,3	57,8	0,526
>75%, %	8,2	10,9	

Legenda: Os valores são expressos como média (desvio padrão) ou número (%). A informação estava disponível para todos os pacientes; a: anos; kg: kilogramas; m²:metro quadrado; %: percentagem.

5.1. Desfecho primário

No dia 28 após a randomização, a média das taxas de intubação para o GC vs. GI foram, respectivamente, 56,1 e 42,6%, sem diferença estatisticamente significativa (P= 0,27), conforme apresentado na tabela 3.

5.2 Desfechos secundários

Como desfecho secundário foram incluídos, a taxa de mortalidade e a média número de dias dos seguintes desfechos: uso de capacete, internação hospitalar, permanência na UTI e uso do dispositivo até a alta hospitalar (Tabela 3).

Em quadro dos seis desfechos avaliados o grupo intervenção apresentou melhores resultados, sendo eles: (1) a média do número de dias de uso de capacete no GI foi de 3,9 ($\pm 2,7$) vs. 4,3 ($\pm 4,7$) do GC; (2) a média do número no GI foi 16,0 ($\pm 7,7$) vs. 18,1 (9,6) do GC; (3) a média de dias de internação na UTI do GI 6,8 vs. 11,9 do GC; (4) e no percentual de intubação, que foi aproximadamente 10% maior no GC em comparação ao GI (56,1% vs. 46,2%).

Nos outros dois desfechos o GI apresentou resultados ligeiramente piores, sendo eles: (1) tempo de uso do dispositivo, GI 15,0 (9,7) vs. 14,5 (6,7) do GC; (2) taxa de mortalidade, GI (50,8%) vs. (49,1%) do GC.

A proporção de pacientes que não foram intubados foi, respectivamente, de 43,9% (32/57) e 53,8% (30/65) nos grupos ventilador e fluxômetro.

A sobrevida foi semelhante entre os grupos ($p=0,550$) com média de tempo até a intubação de 7,9 (4,1 - 11,7) dias para o GC e 7,0 (5,2 - 8,8) dias no GI (figura 4).

Tabela 3: Resultados primário e secundários de acordo com o grupo de estudo

	Ventilador	Fluxo	
	(n=57)	(n=65)	p
	Média (DP)	Média (DP)	
	[IC95%]	[IC95%]	
Uso do dispositivo, d	4,3 ± 4,7	3,9 ± 2,7	0,543
Tempo de internação, d (n=28 e 31)	18,1 ± 9,6 [14.4; 21.8]	16,0 ± 7,7 [13.2;18.9]	0,354
Unidade de terapia intensiva, %	91,2	86,2	0,380
Intubação, %	56,1	46,2	0,271
Intubação, d (n=30 e 35)	4,9 ± 3,7	4,9 ± 3,7	0,992
Uso do dispositivo até a alta, d	14,5 ± 6,7 [11,9; 17,1]	15,0 ± 9,7 [11,4 ;18,5]	0,832
Óbito, %	49,1	50,8	0,856

Legenda: Os valores são expressos como média (desvio padrão) ou número (%). A informação estava disponível para todos os pacientes; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; d: dias; %: porcentagem.

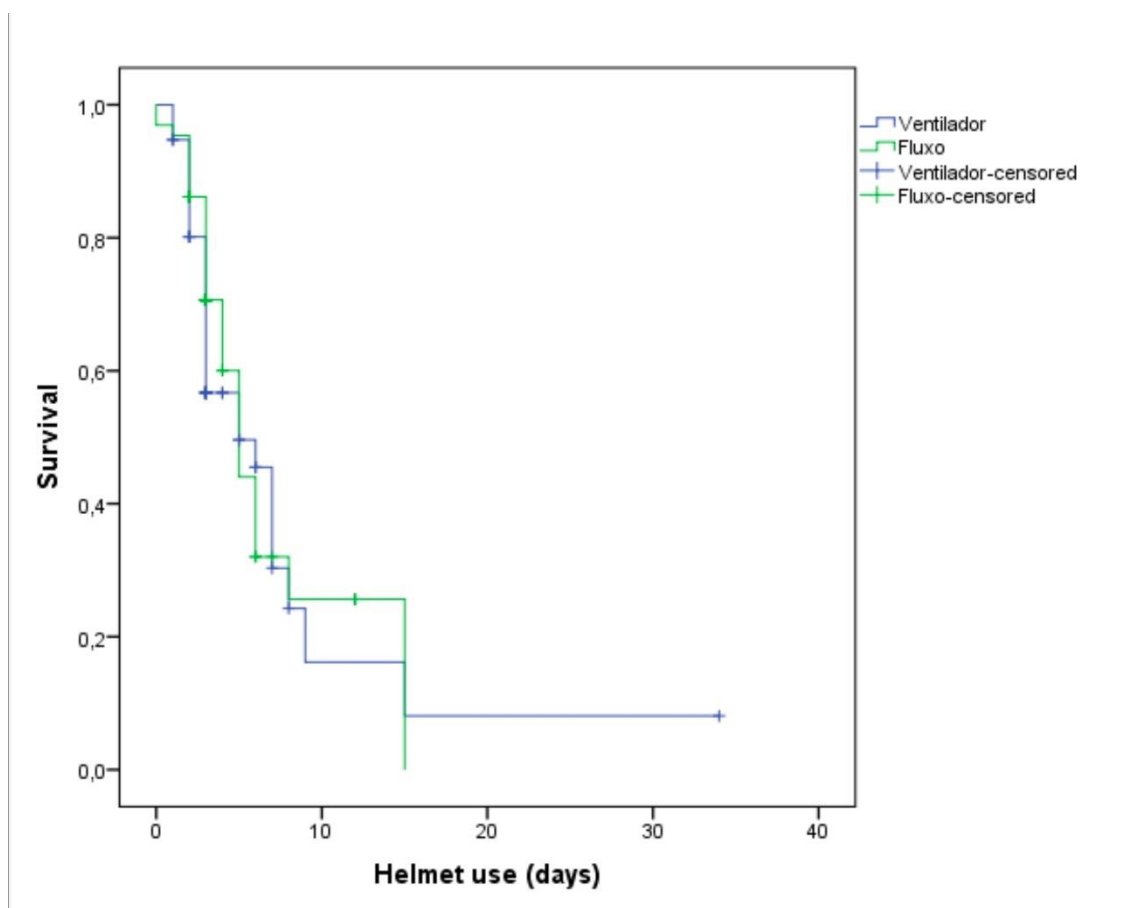


Figura 4: Sobrevida em 28 dias

6. Discussão

Neste ensaio clínico randomizado de centro único, a VNI com interface Helmet pressurizada usando um VM ou FO e VP não resultou em diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

No entanto, neste estudo, a ausência de diferenças entre os grupos é um excelente resultado, diferentemente de outros estudos que compararam a eficácia do capacete contra outras interfaces; em nosso estudo, comparamos a mesma interface, capacete, pressurizado por meio de diferentes dispositivos, a saber, o VM e o FO.^{34,39} Portanto, o objetivo principal deste estudo foi avaliar a eficácia dos dispositivos utilizados na pressurização do capacete.

A possibilidade de pressurizar o capacete usando um acesso direto a rede de gases medicinais já foi mencionada em um estudo anterior. Contudo, de acordo com os levantamentos bibliográficos até o momento, este é o primeiro ensaio clínico randomizado que compara a eficácia da pressurização do capacete usando um FO de baixo fluxo instalado diretamente na régua de gases medicinais.^{18,38}

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 sobrecarregou os sistemas de saúde em todo o mundo, desafiando todos os países a desenvolver estratégias de saúde adequadas, e fornecer diretrizes para orientar o uso de oxigenoterapia e o suporte ventilatório em pacientes com COVID-19. A Sociedade Italiana de Pneumologia recomenda a instalação de capacete como primeira escolha para a realização de VNI.⁴⁶ No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a instalação de VNI quando a oxigenoterapia excede 6 L/min.³⁷ Por outro lado, no Reino Unido, um estudo com 206 pacientes com COVID-19 mostrou um benefício significativo na instalação precoce do CPAP, iniciado nos 4 primeiros dias internação hospitalar, a probabilidade de sobrevivência foi acima de 73%.⁴⁷ Em contraste, pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva no Brasil têm uma mortalidade taxa de 80%.⁴⁸ Isso atesta a necessidade de protocolos bem detalhados de ventilação não-invasiva que sejam baseados em evidências científicas.

Um estudo com a população brasileira mostrou que 49% dos internados pacientes diagnosticados com COVID-19 necessitaram de VNI. No entanto, mesmo com tantas evidências dos benefícios da VNI na insuficiência respiratória

aguda, não há protocolo detalhado sobre a instalação e desmame deste suporte ventilatório nas “Diretrizes Brasileiras de Tratamento Hospitalar de Pacientes com COVID-19”. Além disso, não há menção sobre o uso de NIV contínua com a interface Helmet.^{38,48}

O capacete é uma alternativa importante baseada em evidências.^{18,34,38,39} Em comparação com outras interfaces, como a máscara oronasal e o cateter nasal de alto fluxo, a ventilação não invasiva com o capacete tem sido associada a uma taxa significativamente melhor nas variáveis de intubação endotraqueal, número de dias sem ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e mortalidade em 90 dias.^{34,39} No estudo de Patel et al., foi comparada a taxa de intubação da terapia com pressão positiva usando o capacete versus a máscara facial, o que resultou em uma taxa de intubação de 61,5% para a máscara facial e 18,5% para o capacete.³⁴

Estudos recentes relataram que a redução significativa na intubação pode ser parcialmente explicada pela entrega efetiva de níveis mais altos de PEEP, levantando a possibilidade de que uma melhor vedação do capacete no pescoço permita a entrega de pressões mais altas nas vias aéreas devido à ausência de vazamento substancial de ar.^{34,49} Com base na fisiopatologia da SARS, hipotetizamos que os melhores resultados da interface Helmet estão relacionados com a possibilidade de manter a pressão positiva ininterruptamente por vários dias. Sabe-se que em valores ideais, a terapia com pressão positiva reverte colapso alveolar, aumenta a ventilação, facilita a difusão de gases, previne abertura e fechamento cíclico dos alvéolos, diminui a ocorrência de lesão pulmonar autoinfligida (P-SILI), e conseqüentemente melhora a oxigenação e diminui trabalho respiratório, que por sua vez, reduz a taxa de intubação.^{34,49,50}

Embora a interface Helmet exista há 3 décadas, sua utilização de maneira mais ampla é relativamente recente, demandando maior cuidado no seu emprego e análise de suas limitações. Por exemplo, o grande volume interno do capacete favorece a reinalação de CO₂, porém níveis mais altos de fluxo de gás reduzem esse risco.^{31,34,51} Da mesma forma, a coleta diária da gasometria é um cuidado importante durante o uso do capacete.³⁴ A assincronia paciente-ventilador também é apontada como uma adversidade durante o uso do dispositivo.³⁴ Com tudo, a assincronia ventilatória não é uma consideração exclusiva dessa interface, já que altas taxas de assincronia são frequentemente

encontradas ao usar VNI em diferentes interfaces.⁵² Esta incompatibilidade entre o esforço respiratório do paciente e o suporte ventilatório fornecido devem ser mitigados, pois este é um determinante do sucesso da terapia.⁵³

Todos os pacientes incluídos neste estudo tinham diagnóstico molecular confirmado de COVID-19. Infelizmente, apesar da coleta de gasometria arterial ter sido realizado 2 horas antes e após o início do protocolo, não foi possível determinar a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ antes do início do protocolo para todos os pacientes, pois estavam recebendo oxigenoterapia em uma máscara não-reinalação, que não permite a determinação da FiO_2 . No entanto, a coleta diária da gasometria arterial foi extremamente importante para garantir que as taxas de O_2 e CO_2 estavam em níveis seguros durante todo o uso do Helmet.

De acordo com auditoria realizada pela Controladoria-Geral da União, durante da pandemia, o preço médio pago por estados e municípios por 75% os respiradores mecânicos adquiridos foi de até R\$ 87 mil por unidade, com os preços variando entre 28 mil e 367 mil reais.⁵⁴ Em contrapartida, para o custo de cada FO gira em torno de 50 reais.

Este ensaio clínico tem vários pontos fortes, primeiro o estudo apresenta um baixo custo. Segundo, disponibiliza uma alternativa terapêutica não invasiva que poderia permitir uma economia significativa na prestação de cuidados de saúde em todo o mundo, especialmente nos países subdesenvolvidos.

6.1 Limitações do estudo

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, porque apesar da coleta da gasometria arterial ter sido realizada 2 horas antes e após o início do protocolo, não foi possível determinar a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ antes do início do protocolo para todos os pacientes, pois estavam recebendo oxigenoterapia que não permitia a determinação da FiO_2 . Em segundo lugar, todos os participantes foram recrutados em apenas um centro de um país, o que restringe a generalização dos resultados. Terceiro, este estudo não foi projetado para demonstrar diferenças na mortalidade, no entanto, o efeito de VNI por meio da interface de Helmet usando FO e VP sobre a necessidade de intubação e recuperação clínica poderia incentivar seu uso.

CONCLUSÃO

7. Conclusão

Como ponto relevante deste estudo, destacamos que este é o primeiro estudo a mostrar que a interface do capacete usando um FO e uma VP é tão eficaz quanto um VM. Isso, viabiliza uma alternativa terapêutica de baixo custo.

REFERÊNCIAS

8. Referências

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Chong AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva. 2020. Available from: <https://covid19.who.int> .
3. Ministério da Saúde. 131 Boletim Epidemiológico Especial Doença pelo Novo Coronavírus - COVID- 19. 2022. Set. Available from:https://file:///C:/Users/Vivian/Downloads/Boletim_COVID_131_23set22_simp_v1%20bx.pdf
4. Porsse AA, Souza, KD, Carvalho, TS, Vale, VA. Impactos econômicos da COVID-19 no Brasil. Nota Técnica NEDUR-UFPR, v. 1, p. 44, 2020.
5. Maital S, Barzani, E. The global economic impact of COVID-19: A summary of research. Samuel Neaman Institute for National Policy Research, v. 2020, p. 1-12, 2020.
6. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Boletim Observatório Covid-19. 2021 Mar. Available: <https://portal.fiocruz.br/observatorio-covid-19>.
7. Holanda MA, Pinhiero BV. COVID-19 pandemic and mechanical ventilation: facing the present, designing the future. Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2020;46(4).
8. Mendes BS, Tessaro LM, Farinaci VM, de Andrade Moreira V, da Silva Sardenberg RA. Covid-19 & Sars. Ulakes Journal of Medicine, v. 1, 2020.
9. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. Medical Journal of Australia, v. 213, n. 2, p. 54-56. e1, 2020.
10. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.

- JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452.
11. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020 Apr;295(1):202-207. doi: 10.1148/radiol.2020200230. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32017661; PMCID: PMC7194022.
 12. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020 May;21(5):343-360. doi: 10.1631/jzus.B2000083. Epub 2020 May 8. PMID: 32425000; PMCID: PMC7205601.
 13. Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1548-1555. doi: 10.1111/jth.14872. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32329246; PMCID: PMC7264738.
 14. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509..
 15. Associação de medicina intensiva brasileira. Uso de Suporte na Unidade e Principais Desfechos -Internações em UTI Adulto com Desfecho Hospitalar Atribuído Período: 01/03/2020 – 15/09/2022. Disponível em: <http://www.utisbrasileiras.com.br/sari-covid-19/benchmarking-covid-19/>
 16. Chiumello, D.; Pelosi, P.; Carlesso, E.; Severgnini, P.; Aspesi, M.; Gamberoni, C.; Antonelli, M.; Conti, G.; Chiaranda, M.; Gattinoni, L. Noninvasive positive pressure ventilation delivered by helmet vs. standard face mask. *Intensive Care Med*. 2003, 29, 1671–1679.
 17. Kurtz P, Bastos LSL, Dantas LF, Zampieri FG, Soares M, Hamacher S, et al. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Med*. 2021 May;47(5):538-548. doi: 10.1007/s00134-021-06388-0. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33852032; PMCID: PMC8044656.

18. Ing RJ, Bills C, Merritt G, Ragusa R, Bremmer RM, Bellia F. Role of Helmet-Delivered Noninvasive Pressure Support Ventilation in COVID-19 Patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2020;34(10).
19. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of Critically Ill Adults With COVID-19. *JAMA*. 2020;323(18).
20. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *The European respiratory journal*. 2010;36(2).
21. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: Practical indications. *Eur. Respir. Rev.* **2020**, 29.
22. Aziz S, Arabi YM, Alhazzani W, Evans L, Citerio G, Fischkoff K, et al. Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: rapid guidelines. *Intensive Care Med*. 2020 Jul;46(7):1303-1325. doi: 10.1007/s00134-020-06092-5. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32514598; PMCID: PMC7276667.
23. Patroniti N, Foti G, Manfio A, Coppo A, Bellani G, Pesenti A. Head helmet versus face mask for non-invasive continuous positive airway pressure: a physiological study. *Intensive care medicine*. 2003;29, 1680–1687.
24. Freitas F, Resende SL, Duarte T L., Barroso E, Silva M, Godóif R. Aplicação da pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP): existe um consenso? *Fisioter Mov* 2017;22(2). [citado 2018 Abr 20]. Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/index.php/fisio/article/view/19439/18781>.
25. Chiumello, D.; Esquinas, A.M.; Moerer, O.; Terzi, N. A systematic technical review of the systems for the continuous positive airway pressure. *Minerva Anesthesiol*. 2012, 78, 1385–1393.
26. Navalesi, P.; Maggiore, S.M. Positive end-expiratory pressure. In *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*, 3rd ed.; Tobin, M.J., Ed.; McGraw Hill Medical: New York, NY, USA, 2013; pp. 253–302.
27. Squadrone, V.; Cocha, M.; Cerutti, E.; Schellino, M.M.; Biolino, P.; Occella, P.; Belloni, G.; Vilianis, G.; Fiore, G.; Cavallo, F.; et al. Piedmont Intensive Care Units Network (PICUN). Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: A randomized controlled trial. *JAMA* **2005**, 293, 589– 595.

28. Squadrone, V.; Massaia, M.; Bruno, B.; Marmont, F.; Falda, M.; Bagna, C.; Bertone, S.; Filippini, C.; Slutsky, A.S.; Vitolo, U.; et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med.* **2010**, *36*, 1666–1674.
29. Brambilla, A.M.; Aliberti, S.; Prina, E.; Nicoli, F.; Del Forno, M.; Nava, S.; Ferrari, G.; Corradi, F.; Pelosi, P.; Bignamini, A.; et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med.* **2014**, *40*, 942–949.
30. Radovanovic, D.; Schnell, T.; McLachlan, A.; Shaikh, H.; Jubran, A.; Tobin, M.J.; Laghi, F. Can external positive end expiratory pressure worsen the neuromechanical coupling of the diaphragm in patients with COPD? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2016**, *193*, A5234.
31. Taccone, P.; Hess, D.; Caironi, P.; Bigatello, L.M. Continuous positive airway pressure delivered with a “helmet”: Effects on carbon dioxide rebreathing. *Crit. Care Med.* **2004**, *32*, 2090–2096.
32. Esquinas Rodriguez, A.M.; Papadakos, P.J.; Carron, M.; Cosentini, R.; Chiumello, D. Clinical review: Helmet and non-invasive mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit. Care* **2013**, *17*, 223.
33. Racca, F.; Appendini, L.; Gregoret, C.; Stra, E.; Patessio, A.; Donner, C.F.; Ranieri, V.M. Effectiveness of mask and helmet interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing. *J. Appl. Physiol.* **2005**, *99*, 1262–1271.
34. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(22):2435–2441. doi:10.1001/jama.2016.6338
35. Patroniti N, Saini M, Zanella A, Isgro S, Pesenti A (2007) Danger of helmet continuous positive airway pressure during failure of fresh gas source supply. *Intensive Care Med* 33:153–157
36. Milan, M.; Zanella, A.; Isgrò, S.; Deab, S.A.; Magni, F.; Pesenti, A.; Patroniti, N. Performance of different continuous positive airway pressure helmets equipped with safety valves during failure of fresh gas supply.

- Intensive Care Med.* **2011**, 37, 1031–1035.
37. Ministério da Saúde (BR), Conitec. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19. 2021. Available: https://storage.googleapis.com/bkpsbpt/temp/20210517_Relatorio_Diretrizes_Brasileira_Covid_Capitulo_1_CP_36.pdf
 38. Radovanovic D, Rizzi M, Pini S, Saad M, Chiumello DA, Santus P. Helmet CPAP to Treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with COVID-19: A Management Strategy Proposal. *J Clin Med.* 2020 Apr 22;9(4):1191. doi: 10.3390/jcm9041191. PMID: 32331217; PMCID: PMC7230457.
 39. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Managing the respiratoryin Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(17).
 40. Sternbach GL. The Glasgow coma scale. *The Journal of emergency medicine*, 19(1), 67-71, 2000.
 41. Dolgin M, Association NYH, Fox AC, Gorlin R, Levin RI, New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994.
 42. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2004; 30: 1-5.
 43. CONSORT– **CON**solidated **S**tandards **O**f **R**eporting **T**rials. The CONSORT Flow Diagram. Disponível em: <https://www.consort-statement.org/consort-statement/flow-diagram>
 44. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
 45. Flynn D, Van Schaik P, Van Wersch A. A comparison of multi-item likert and visual analogue scales for the assessment of transactionally defined coping function1. *European Journal of Psychological Assessment.* 2004;20(1):49-58.
 46. Harari SA, Vitacca M, Blasi F, Centanni S, Santus PA, Tarsia

- P. Managing the Respiratory care of patients with COVID-19. Italian Thoracic Society - Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - Societa Italiana Di Pneumologia. 2020. Available: <http://www.aiponet.it>.
47. Ashish A, Unsworth A, Martindale J, Sundar R, Kavuri K, Sedda L, et al. CPAP management of COVID-19 respiratory failure: a first quantitative analysis from an inpatient service evaluation. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Nov;7(1):e000692. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000692. PMID: 33148777; PMCID: PMC7643430.
 48. Ranzani OT, Bastos L, Gelli J, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of Nationwide data. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020. 9(4), 407–418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
 49. Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, Antonelli M. Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anestesiol*. 2019 Sep;85(9):1014-1023. doi:10.23736/S0375-9393.19.13418-9. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30871304.
 50. Morais CC, Koyama Y, Yoshida T, Plens GM, Gomes S, Lima CA, et al. High Positive End-Expiratory Pressure Renders Spontaneous Effort Noninjurious. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1285–96.
 51. Hill, Nicholas S. MD Noninvasive interfaces: Should we go to helmets?*. *Critical Care Medicine*: October 2004 - Volume 32 - Issue 10 - p 2162-2163 doi:10.1097/01.CCM.0000142945.20310.E4
 52. Longhini F, Colombo D, Pisani L, Idone F, Chun P, Doorduyn J, et al. Efficacy of ventilator waveform observation for detection of patient-ventilator asynchrony during NIV: a multicentre study. *ERJ Open Res*. 2017 Oct 4;3(4):00075-2017.
 53. Al Otair HA, BaHammam AS. Ventilator- and interface-related factors influencing patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation. *Ann Thorac Med*. 2020;15(1):1-8. doi:10.4103/atm.ATM_24_19.
 54. Ministério Público do Estado de São Paulo. Procedimento MPC n.º 10/040/20. Distribuição por dependência ao Relator do processo eTC n.º

13441.989.20-9. Disponível em: <http://e-processo.tce.sp.gov.br>.