O Boletim de Conjuntura (BOCA) publica ensaios, artigos de revisão, artigos teóricos e empíricos, resenhas e vídeos relacionados às temáticas de políticas públicas.

O periódico tem como escopo a publicação de trabalhos inéditos e originais, nacionais ou internacionais que versem sobre Políticas Públicas, resultantes de pesquisas científicas e reflexões teóricas e empíricas.

Esta revista oferece acesso livre imediato ao seu conteúdo, seguindo o princípio de que disponibilizar gratuitamente o conhecimento científico ao público proporciona maior democratizacão mundial do conhecimento.



BOLETIM DE CONJUNTURA

BOCA

Ano VI | Volume 19 | Nº 57 | Boa Vista | 2024

http://www.ioles.com.br/boca

ISSN: 2675-1488

https://doi.org/10.5281/zenodo.13901281

BOLETIM DE CONJUNTURA

www.ioles.com.br/boca

OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS: COMPARAÇÃO ENTRE A CÂNULA NASAL DE ALTO FLUXO E A OXIGENOTERAPIA CONVENCIONAL[1]

Eliene Fonseca Lima Almeida[2]

Wasly Santana Silva[3]

Lucas Oliveira Soares[4]

Fernanda Oliveira de Carvalho[5]

Grace Anne Azevedo Dória[6]

Resumo

Foi realizada uma revisão geral das revisões sistemáticas (RSs) sobre os efeitos da cânula nasal de alto fluxo (CNAF) em comparação com a oxigenoterapia convencional (OC) em adultos e o nível de confiabilidade dos estudos. O objetivo do estudo foi comparar a CNAF em relação à OC na Insuficiência respiratória aguda (IRpA). Metodologicamente, as buscas foram realizadas em três bases de dados e literatura cinzenta entre fevereiro e março de 2023. Doze RSs foram selecionadas. Os desfechos avaliados foram mortalidade, risco de intubação, tempo de internação, necessidade de maior suporte respiratório/falha do tratamento, PaO2/FiO2 e nível de CO2. A ferramenta para avaliar a qualidade metodológica das RSs incluídas foi a AMSTAR 2. Os resultados deste estudo apontam que Das 12 RSs incluídas, 5 eram RSs com meta-análise de rede e 7 RSs com meta-análise convencional. A avaliação de confiança das RSs foi estratificada como moderada em uma, baixa em oito e criticamente baixa em três. A conclusão da pesquisa é de que a CNAF pode reduzir o risco de intubação e a escalada do suporte respiratório em pacientes adultos com IRpA. A confiança geral dos estudos foi muito baixa. Os dados são inconclusivos quanto ao impacto da CNAF na oxigenação e nos níveis de CO2. Não houve efeito da CNAF sobre a mortalidade e o tempo de internação na unidade de terapia intensiva e no hospital. Este overview poderá ser útil nas decisões clínicas, melhoria da qualidade assistencial, e na avaliação de incorporação de tecnologias em saúde.

Palavras-chave: Insuficiência Respiratória Aguda; Oxigenoterapia; Revisão Sistemática.

Abstract

A general review of systematic reviews (SRs) was conducted on the effects of high-flow nasal cannula (HFNC) compared to conventional oxygen therapy (COT) in adults, as well as the level of study reliability. The objective of the study was to compare HFNC with COT in acute respiratory failure (ARF). Methodologically, searches were conducted in three databases and gray literature between February and March 2023. Twelve SRs were selected. The outcomes evaluated were mortality, risk of intubation, length of hospital stay, need for higher respiratory support/treatment failure, PaO2/FiO2 ratio, and CO2 levels. The tool used to assess the methodological quality of the included SRs was AMSTAR 2. The results of this study point out that from the 12 SRs included, 5 were SRs with network meta-analysis and 7 SRs with conventional meta-analysis. The confidence evaluation of the SRs was stratified as moderate in one, low in eight, and critically low in three. The conclusion of the research os that HFNC may reduce the risk of intubation and the escalation of respiratory support in adult patients with ARF. The overall confidence in the studies was very low. The data are inconclusive regarding the impact of HFNC on oxygenation and CO2 levels. No effect of HFNC was observed on mortality or the length of stay in the intensive care unit and hospital. This overview may be useful for clinical decision-making, improving the quality of care, and assessing the incorporation of health technologies.

Keywords: Oxygen Inhalation Therapy; Respiratory Insufficiency; Systematic Review.

[1] A presente pesquisa contou com o apoio institucional da Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (FAPITEC/SE).

[2] Fisioterapeuta. Mestranda em Gestão e Inovação Tecnológica pela Universidade Federal de Sergipe (UFS). E-mail: elienefl@hotmail.com

[3] Residente Multiprofissional em Saúde do Adulto e do Idoso pela Universidade Federal de Sergipe (UFS). E-mail: waslysantana@gmail.com

[4] Residente Multiprofissional em Saúde no Cuidado ao Paciente Nefropata pela Universidade de São Pulo (USP). E-mail: lucassoaresft@gmail.com

[5] Preceptora do Hospital Universitário de Sergipe (SAI / HU-UFS). Doutora em Ciências da Saúde. E-mail: fsoliveira.fisio@gmail.com

[6] Docente da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Doutora em Ciências da Saúde. E-mail: graceanne26@gmail.com

INTRODUÇÃO

A insuficiência respiratória aguda (IRpA) hipoxêmica é a causa mais comum de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) entre pacientes adultos, com taxa de mortalidade hospitalar de aproximadamente 30%. Esta condição pode resultar de uma miríade de etiologias agudas, como pneumonia ou síndrome do desconforto respiratório agudo, ou da exacerbação de doenças cardíacas ou pulmonares subjacentes. O oxigênio é a terapia de primeira linha para esta condição e a investigação de modalidades que possam melhorar o tratamento de pacientes com IRpA é um tema de especial interesse. A oxigenoterapia é amplamente nas situações agudas e pode ser ofertada, habitualmente, usando uma série de interfaces diferentes com taxas de fluxos variáveis. No entanto, o oxigênio não é isento de complicações e pode apresentar efeitos deletérios, quando mal-empregado. O manejo da IRpA pode exigir uma "estratégia terapêutica de escalonamento" baseada na aplicação de ampla gama de intervenções que demandam conhecimentos específicos.

Foi realizado um vasto número de revisões sistemáticas com o intuito de avaliar o efeito da cânula nasal de alto fluxo (CNAF), comparando-a com a oxigenoterapia convencional (OC) na IRpA. Os estudos produziram alguns resultados conflitantes, com grande diversidade e qualidade metodológica. Dessa forma, a ampla literatura disponível ainda é divergente em alguns pontos e não oferece uma sumarização para a tomada de decisão. Portando, o objetivo desse *overview* de revisões sistemáticas é descrever os efeitos da CNAF em comparação a OC sobre a IRpA relativos aos desfechos hospitalares e analisar a confiança metodológica das revisões, para favorecer o julgamento e a decisão terapêutica.

Nessa perspectiva, este *overview* de revisões sistemáticas seguiu uma rigorosa metodologia baseada na estratégia PICO (população, intervenção, comparadores, desfechos). Em seguida foram realizadas buscas na literatura, selecionados os artigos, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Foi adotada a declaração PRISMA, feita a extração e a síntese dos dados, com a avaliação da a qualidade das evidências através da ferramenta AMSTAR 2.

Este *overview* contará com a seguinte organização: a introdução, presente tópico que discorre sobre o interesse que move essa pesquisa e conduz o leitor pelo itinerário do estudo. Na sequência está apresentado o referencial teórico que guia o leitor para os conceitos centrais abordados no estudo: início do uso do oxigênio, conceito de oxigenoterapia, efeitos deletérios, oxigenoterapia convencional e cânula nasal de alto fluxo. A metodologia descreve de forma detalhada o conjunto de procedimentos adotados pelos pesquisadores para realizar a pesquisa, garantindo tanto a replicabilidade quanto a transparência do estudo. Os resultados estão dispostos no quadro 2 com as características clínicas e sociodemográficas

das revisões, no quadro 3, com os objetivos, resultados dos estudos incluídos e no quadro 4, com a análise dos estudos com a ferramenta AMSTAR 2. A discussão e as considerações finais sintetizam os principais comentários do estudo e apresentam as direções para novas pesquisas.

REFERENCIAL TEÓRICO

O uso do oxigênio (O2) medicinal teve seu início no século XIX. Em 6 de março de 1885, George E Holtzapple administrou, pela primeira vez, oxigênio para um jovem que sofria de dispneia secundária a pneumonia lobar, com incrível sucesso, publicando os resultados de seu tratamento no New York Medical Journal em 1887 (SHULTZ; HARTMAN, 2005). A partir de então, o oxigênio passou a ser amplamente utilizado em pacientes com condições tanto agudas como crônicas e atualmente possui aplicações em diversas áreas da saúde com indicações clínicas bem estabelecidas.

A oxigenoterapia inalatória é definida como a administração de oxigênio em concentrações superiores às do ar ambiente, sendo empregada nos cuidados médicos agudos, anestesiologia e cuidados pós-operatórios. A insuficiência respiratória é um dos principais determinantes da necessidade de oxigenoterapia e uma das terapêuticas médicas mais utilizadas (DUARTE*, et al* 2022).

As indicações para oxigenoterapia são: hipoxemia documentada, definida como uma diminuição da PaO2 no sangue ao ar ambiente, abaixo da faixa aceitável: PaO2 < 60; SpO2 < 92 ou 88% (pacientes com riscos de insuficiência hipercápnica), ou com PaO2 ou SpO2 abaixo da faixa desejável para situações clínicas específicas (O'DRISCOLL, 2011; BEASLEY, 2015).

Nos últimos 15 anos, várias auditorias mostraram que a utilização de oxigênio em diversos países, não segue as melhores práticas (O'DRISCOLL, 2011; NEVES *et al* , 2012; GUNATHILAKE *et al*, 2015; JOEAN *et al*, 2020; SANTOS *et al*, 2022).

Nesse contexto, existem evidências de que a prescrição inadequada da oxigenoterapia pode comprometer a segurança do paciente, visto que elevadas frações inspiradas de oxigênio levam aos efeitos prejudiciais, podendo causar toxicidade pulmonar direta ou impacto em outros sistemas como o leito vascular cerebral e coronariano. Por outro lado a oferta insuficiente de oxigênio leva à hipóxia e dano celular, constituindo fator de risco para desfechos clínicos negativos (VAN DEN BOOM, 2019; DAMIANI; DONATI; GIRARDIS, 2018; BEASLEY, 2015).

A British Thoracic Society (BTS) publicou em 2017 suas diretrizes para o uso do O2 em adultos na área da saúde, a qual enfatiza a exigência da prescrição da interface, taxa de fluxo e saturação-alvo. O documento recomenda manter a saturação de oxigênio de 94-98% para todos os pacientes agudamente doentes. Já para aqueles em risco de insuficiência respiratória hipercápnica, com doença pulmonar

obstrutiva crônica (DPOC), obesidade mórbida, fibrose cística, deformidades da parede torácica, distúrbios neuromusculares ou obstrução do fluxo de ar associada a bronquiectasia ou cicatrização pulmonar grave de tuberculose, sugere-se uma saturação na faixa de 88-92% (O'DRISCOLL, 2017).

A prescrição de oxigênio, deve incluir o sistema de entrega e interface, a faixa de saturação de oxigênio alvo e a taxa de fluxo inicial, conforme orientações da Thoracic Society of Australia and New Zealand (BEASLEY *et al*, 2015). Dessa forma, entende-se que é essencial a escolha da modalidade da oxigenoterapia que seja mais eficaz e segura para o paciente.

Efeitos deletérios do oxigênio

O oxigênio pode ter efeitos nocivos, caso seja usado de forma inadequada. De acordo com a teoria da toxicidade por radicais livres do oxigênio, a molécula de O2 possui dois elétrons em sua órbita, que, ao reagirem, podem gerar compostos intermediários, radicais livres ou superóxidos, os quais são considerados tóxicos. Esses efeitos podem desencadear a peroxidação lipídica, a oxidação de proteínas sulfidrila, que interferem no transporte de oxigênio e a oxidação de ácidos nucléicos, impedindo a síntese de DNA e RNA (ARAUJO NETO, 1986).

Os efeitos danosos da hiperoxemia incluem vários mecanismos, que vão desde a heterogeneidade do fluxo sanguíneo microvascular até o aumento da formação de espécies reativas de oxigênio. Dessa forma, a hiperoxemia pode resultar em vasoconstrição periférica, vasoconstrição coronária e diminuição do débito cardíaco (STOLMEIJER *et al*., 2018).

Helmerhorst *et al*. (2017) encontraram uma resposta inflamatória pulmonar dependente da dose e dependente do tempo em camundongos expostos a vários graus de hiperóxia. A hiperóxia também prejudica o sistema surfactante pulmonar, com regulação negativa da proteína associada ao surfactante, instabilidade alveolar e redução da complacência pulmonar RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, *et al.,* 2014.

A oferta excessiva do O2 pode causar produção de citocinas inflamatórias, lesão pulmonar aguda, atelectasia de reabsorção, insuficiência respiratória hipercápnica, redução do débito cardíaco, vasoconstrição cerebral e coronariana, toxicidade do sistema nervoso central e aumento da mortalidade (DAMIANI; DONATI; GIRARDIS, 2018; HELMERHORST *et al.,*2017; CIMINO, 2019)

Estudo recente aponta que a hiperóxia aumenta a mortalidade hospitalar em pacientes tratados com oxigênio não invasivo e por este motivo, o tratamento com oxigênio, deve ser aplicado ao paciente apropriado no momento certo, em doses adequadas, e os benefícios ou consequências como a toxicidade do oxigênio devem ser levados em consideração (PALA CIFCI *et al.,* 2020).

Oxigenoterapia convencional

No ambiente hospitalar, o oxigênio é utilizado na terapia intensiva, nos procedimentos anestésicos, no suporte ventilatório de pacientes com insuficiência respiratória de origens clínicas diversas, na reanimação cardiorrespiratória de pacientes, na terapia hiperbárica e como veículo na administração de medicamentos por nebulização ou inalação (BRASIL, 2017).

A administração da oxigenoterapia está indicada para melhorar a oxigenação do paciente, mas não trata as causas subjacentes da hipoxemia, que devem ser diagnosticadas e tratadas com urgência (SIEMIENIUK *et al.,* 2018).

Neste estudo, o termo oxigenoterapia convencional diz respeito a todas as modalidades de oferta de oxigênio, exceto a CNAF, ventilação não invasiva (VNI) e ventilação mecânica (VM). Os sistemas convencionais fornecem oxigênio suplementar diretamente para as vias aéreas a um fluxo máximo de 15L/minuto, tendo uma FiO2 variável ou parcialmente fixa. Esses sistemas de liberação de oxigênio incluem a cânula nasal, ou óculo-nasal, máscara simples, máscara de Venturi e máscara com reservatório. Estas duas últimas ofertam uma FiO2 relativamente precisa (HUANG *et al.*, 2018).

A presença de hipoxemia que indica o suporte de O2 suplementar poderá ser constatada pela gasometria, quando a pressão arterial de oxigênio (PaO2) estiver abaixo de 60 mmHg ou PaO2 de 55 mmHg em pacientes pneumopatas crônicos, ou através da oximetria de pulso, quando a saturação periférica de oxigênio (SpO2) apresentar-se abaixo de 92% ou 88%, em pacientes com insuficiência respiratória crônica (O'DRISCOLL *et al.*, 2017).

Cânula nasal de alto fluxo

A CNAF tem ganhado relevância crescente como uma ferramenta eficiente no manejo de pacientes com insuficiência respiratória aguda, particularmente durante a pandemia da Doença do Coronavírus 2019 - COVID-19 (BIOLCHI *et al*., 2023). Essa terapia oferece uma alternativa menos invasiva em comparação com a ventilação mecânica tradicional, proporcionando oxigênio em altas concentrações (21-100%) a um fluxo elevado, geralmente de 50 a 60 L/min, com o benefício adicional de aquecer e umidificar o gás administrado (ROCHWERG *et al.*, 2020).

Dentre os diferenciais da CNAF está a sua capacidade de melhorar a oxigenação em pacientes com hipoxemia moderada a grave, oferecendo O2 aquecido, com um efeito de "lavagem" do espaço morto das vias aéreas superiores, o que contribui para a eliminação de dióxido de carbono e reduz o

trabalho respiratório. Além disso, a terapia gera uma pressão positiva nas vias aéreas, semelhante ao CPAP, que ajuda a manter as vias abertas durante a expiração (FERRER *et al.,* 2021).

As Diretrizes de prática clínica da European Respiratory Society (ERS) sobre cânula nasal de alto fluxo na insuficiência respiratória aguda trouxeram informações sobre os custos da CNAF. Segundo as diretrizes, o custo de um dispositivo HFNC pode ser semelhante ao de um ventilador de VNI, no entanto, os gastos com o monitoramento, interface e carga de trabalho assistencial são menores (OCZKOWSKI *et al.,* 2022).

MÉTODOS

Esta revisão sistemática de revisões sistemáticas adota a declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (LIBERATI *et al.,* 2009) e foi guiada pelas recomendações publicadas por Smith *et al.* (2011). Encontra-se registrada no PROSPERO (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews) com o número: 42023398157. Os métodos de seleção e análise dos dados deste estudo, foram estabelecidos antes de a revisão ser realizada.

Identificação de revisões, estratégia de pesquisa e fontes de dados

Uma pesquisa sistemática da literatura foi realizada para os bancos de dados de saúde: PubMed/Medline, Scopus, Web of Science. Foram utilizados descritores controlados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeSC), Medical Subject Headings (MeSH). Dessa maneira, a estratégia de busca foi a seguinte: (((((((low-flow oxygen therapy) OR (standard oxygenation)) OR (Conventional oxygen therapy)) OR (oxygen therapy)) OR (Oxygenation)) OR (Conventional oxygen therapy)) OR (low flow cannula))) AND (((high-flow nasal cannulas) OR (High-flow nasal cannula oxygen)) OR (High flow oxygen)). Além disso, as referências de todos os artigos incluídos também foram verificadas manualmente para identificar revisões sistemáticas elegíveis adicionais, bem como buscas em estudos não publicados. A busca na literatura foi realizada em fevereiro e março de 2023 e não se delimitou ano de publicação, nem idioma com o intuito de realizar uma pesquisa mais abrangente.

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão foram revisões sistemáticas com meta análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) que atenderam às seguintes condições: (i) população de estudo constituído por adultos a partir de 18 anos, hospitalizados, com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda *(população);* (ii) intervenção incluindo oxigenoterapia convencional *(intervenção);* (iii) comparação da intervenção com a oxigenoterapia por cânula nasal de alto fluxo *(comparação)* e resultados relativos à mortalidade, risco de intubação, tempo de internação, necessidade de maior suporte respiratório/falha do tratamento, PaO2/FiO2 e nível de CO2 *(desfecho).* Foram excluídos deste overview, estudos de revisão sistemática sem meta análise, ou cujos estudos primários não eram ECR, assim como revisões nas quais o foco principal foi a intervenção no período pós-extubação, pós-operatório ou durante intervenções diagnósticas e intubação traqueal.

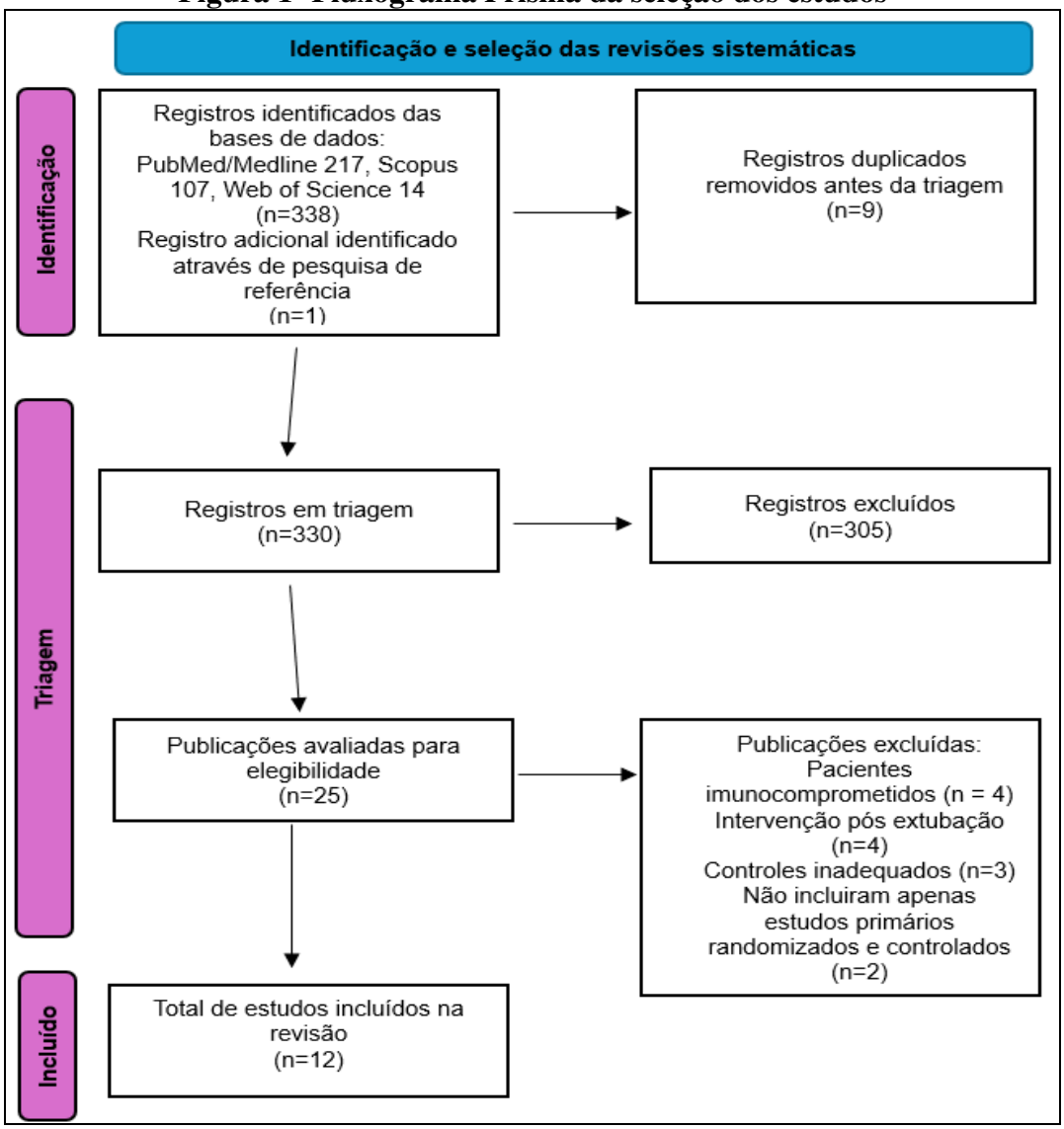
Seleção de revisão

O processo de seleção foi realizado por dois revisores independentes (EFLA e WSS) e um terceiro revisor resolveu qualquer conflito (LO). Foi utilizada a plataforma de seleção Rayyan (http://rayyan.qcri.org) (OUZZANI *et al.,* 2016), para a seleção dos estudos que foi realizada de maneira independente pelos dois revisores. Inicialmente os artigos foram selecionados após a leitura do título e resumo. Incluímos todos as revisões sistemáticas que tinham como estudos primários ECR, comparando o uso da CNAF com OC em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda. Foram incluídos estudos que utilizaram a OC como único comparador, ou na presença de mais de um comparador, nos quais a meta-análise tenha sido realizada separadamente.

Embora inicialmente houvesse a intenção de capturar estudos que utilizassem a cânula nasal de alto fluxo em pacientes com insuficiência respiratória por qualquer causa, posteriormente decidiu-se excluir estudos com pacientes imunocomprometidos devido as particularidades deste grupo, como alterações críticas devido à infiltração específica da doença subjacente ou toxicidade orgânica causada por medicamento, além de outras disfunções associadas a altas taxas de mortalidade (AZOULAY *et al.,* 2017, 2018; LEMIALE *et al.,* 2015). Na presença de conflito, os dois revisores entraram em acordo e um terceiro revisor analisou e selecionou os estudos que permaneceram sem consenso. Após essa etapa, os estudos selecionados foram lidos na íntegra para inclusão ou exclusão. Para isso as revisões foram baixadas no software de gerenciamento de referências Mendeley Referece Maneger, Copyright ©2023 Elsevier B.V. As discordâncias na fase da leitura na íntegra foram resolvidas também por consenso ou

pelo terceiro revisor. O processo de identificação e seleção das revisões sistemáticas estão esquematizadas, conforme o fluxograma PRISMA, na figura 1.

Figura 1- Fluxograma Prisma da seleção dos estudos



Fonte: Elaboração própria.

As buscas identificaram 338 artigos potencialmente elegíveis, 217 foram recuperados através do PubMed/Medline, 107 através do SCOPUS, 14 através do Web of Science e 1 estudo através de triagem das referências. Dos resumos recuperados, 9 duplicatas foram removidas, deixando 330. Em seguida 305 foram removidos após triagem de resumos (exclusão primária); os 25 estudos restantes foram lidos em sua íntegra, e passaram por nova seleção (exclusão secundária). Das 25 revisões, 13 não preencheram os critérios metodológicos, sendo 4 por terem sido realizados com pacientes imunocomprometidos; 4 por terem analisado a intervenção após a extubação; 3 devido a controles

inadequados e 3 devido os estudos primários não serem exclusivamente ECR. Ao final, 12 revisões foram selecionadas. A lista dos estudos excluídos com as justificativas está descrita no quadro 1.

Quadro 1- Referências dos estudos excluídos com justificativas

Estudo	Justificativa
Tinelli *et al.,* 2019	Controle inadequado, não realizou análise estatística individualizada dos comparadores
Lewis *et al.,* 2021	Incluiu ECR em cenário pós-operatório e pós-extubação
Cortegiani *et al.,* 2019	Pacientes imunocomprometidos
Cheng *et al.,* 2019	Pacientes imunocomprometidos
Sklar *et al.,* 2018	Pacientes imunocomprometidos
Monro-Somerville *et al.,* 2017	Incluiu ECR em cenário pós-extubação
Ni *et al.,* 2017	Incluiu estudos primários com desenhos variados, além de ECR
Lin *et al.,* 2017	Controle inadequado: não realizou análise estatística individualizada dos comparadores
Wang *et al.,* 2020	Pacientes imunocomprometidos
Yasuda *et al.,* 2021b	Incluiu ECR em cenário pós-extubação
Ni *et al.,* 2018	Incluiu estudos primários com desenhos variados, além de ECR
Huang *et al.,* 2018	Incluiu ECR em cenário pós-extubação
Leeies *et al.,* 2017	Controle inadequado: não realizou análise estatística individualizada dos comparadores

Fonte: Elaboração própria.
Nota: ECR: Ensaio Clínico Randomizado

Extração de dados

Após a seleção dos estudos, dois autores (EFLA e WSS) fizeram a leitura, a extração dos dados e avaliaram criticamente as revisões sistemáticas. As divergências entre as coletas de informação foram resolvidas por consenso. Para a extração de dados, foi utilizado um formulário construído para esse propósito. Esse modelo foi testado em uma subamostra de revisões incluídas e refinado antes de ser usado para extrair os seguintes dados detalhados das revisões: autor, ano, desenho dos estudos incluídos, número de estudos incluídos, total de participantes, número de participantes do grupo CNAF, número de participantes do grupo oxigenoterapia convencional, idade (média), sexo (percentual), desfechos de interesse, financiamento ou conflito de interesse. Uma segunda planilha foi elaborada com os objetivos de cada estudo, resultados e avaliação AMSTAR 2.

Avaliação da qualidade

A ferramenta AMSTAR 2 (SHEA *et al.,* 2017) foi o instrumento utilizado para avaliar a qualidade metodológica das revisões incluídas. A avaliação das revisões sistemáticas incluídas foi realizada verificando sua conformidade com os domínios da ferramenta AMSTAR-2 a qual inclui os 16 domínios a seguir relacionados: 1) questões de pesquisa e critérios de inclusão para a revisão incluem os

componentes do PICO (população, intervenção, comparadores e resultados); 2) design a priori; 3) justificativas para a seleção do desenho do estudo; 4) estratégias de busca; 5) seleção duplicada de estudo; 6) extração de dados duplicados; 7) referência aos estudos excluídos; 8) características dos estudos incluídos; 9) técnica para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos; 10) relato da fonte de financiamento para os estudos incluídos; 11) métodos para analisar resultados; 12) avaliação do impacto do risco de viés nos resultados da meta-análise; 13) consideração do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados; 14) discussão e explicação da heterogeneidade; 15) investigação de viés de publicação; 16) relato do conflito de interesses dos autores da revisão. Os domínios 1,4,7,9,11,13 e 15 são considerados críticos pela ferramenta AMSTAR-2.

O julgamento de cada domínio foi realizado por dois autores independentes (EFLA, WSS), que analisaram cada item como sendo: completamente adequado (“sim”); parcialmente adequado (“parcialmente sim”); inadequado ("não"); ou não aplicável (“meta-análise não conduzida”). Qualquer discordância foi resolvida com a consulta de um terceiro autor (LO). Após todos os julgamentos, foi utilizada a plataforma do AMSTAR-2 para avaliar a confiança geral nos resultados usando a lista de verificação do site da AMSTAR-2 (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php). Seguindo as recomendações da AMSTAR-2, a confiança geral nos resultados foi classificada em quatro categorias: criticamente baixa; baixa; moderada e alta.

Medidas sumárias

As medidas de resultado de interesse foram a mortalidade, risco de intubação, o tempo de permanência hospitalar ou na UTI, necessidade de aumento do suporte respiratório/falha no tratamento, oxigenação medida por relação PaO2/FiO2 e níveis de CO2. Estas foram apresentados por meio de uma síntese narrativa.

RESULTADOS

Os resultados deste *overview* trouxeram 12 revisões sistemáticas, com suas características detalhadas nos quadros 2 e 3. Os desfechos: mortalidade, risco de intubação, escalonamento do suporte, tempo de internação na UTI, relação PaO2/FiO2 e níveis de PaCO2 foram descritos, de acordo com os achados. O resultado da avaliação da confiança geral das revisões foi obtido através da utilização da ferramenta AMSTAR 2, com os seus 16 domínios, conforme apresentado no quadro 4.

Características das avaliações incluídas

Dos 12 estudos incluídos, 5 eram meta-análise de rede (FERREYRO *et al.,* 2020; OKANO *et al.,* 2022; SAKURAYA *et al.,* 2021; YASUDA *et al.,* 2021a; ZAYED *et al.,* 2019), e 7 revisões sistemáticas com meta-análise convencionais (MAITRA *et al.,* 2016; NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; XU *et al.,* 2018; ZHAO *et al.,* 2017; ZHU *et al.,* 2017). O quadro 2 resume as características gerais das 12 revisões incluídas.

Quadro 2 - Características clínicas e sociodemográficas das revisões

Estudos	Desenho	Nº de estudos incluídos	Nº Participantes	Idade média	Sexo masculino (%)	Desfechos de interesse	Financiamento/ declaração de interesse
Ferreyro *et al.* (2020)	RS com metanálise de rede	25 (4 compararam CNAF com OC)	Total: 3804 CNAF: 653 OC: 626	CNAF: 68,1 OC:68	CNAF: 56,9 OC: 57	Mortalidade e intubação endotraqueal	Os autores relataram honorários, financiamentos e subsídios, porém afirmaram que os financiadores não tiveram nenhum papel na concepção e condução do estudo.
Maitra *et al.* (2016)	RS e metanálise	7 (6 compararam CNAF com OC)	Total: 1580 CNAF: 341 OC: 299	CNAF: 65,6 OC: 63,6	CNAF: 60 OC: 55,6	Necessidade de maior suporte respiratório	Não declarado
Okano *et al.* (2022)	RS e metanálise de rede	25 (6 compararam CNAF e OC)	Total: 3302 CNAF: 786 OC: 739	CNAF: 62,4 OC: 63	CNAF: 62,8 OC: 62,4	Mortalidade, incidência de intubação	Não declarado
Ou *et al.* (2017)	RS e metanálise	6 (4 compararam CNAF e OC)	Total: 1892 CNAF: 423 OC: 409	CNAF: 58,6 OC: 58,6 1 estudo não forneceu dados	CNAF: 65,1 OC: 64,1	Taxa de intubação, relação PaO2/FiO2, PaCO2, mortalidade e tempo de permanência na UTI	Não declarado
Yasuda *et al.* (2021a)	RS e metanálise de rede	27 (7 compararam CNAF com OC)	Total: 4618 CNAF: 831 OC: 793	CNAF: 64 OC: 64,2	CNAF: 58,9 OC: 59,3	Mortalidade	Os autores declaram não haver conflito de interesse
Rochwerg *et al.* (2019)	RS e metanálise	9 (todos compararam CNAF com OC)	Total: 2093 CNAF: 885 OC: 846	CNAF: 65,7 OC: 65,2	CNAF: 63,2 OC: 61,8	Mortalidade, necessidade de intubação, permanência no hospital e na UTI	Os autores relataram financiamentos, subsídios e suporte pelo Ministério da Saúde francês e de várias empresas, relacionados ou não ao estudo.
Xu *et al.* (2018)	RS e metanálise	18 (15 compararam CNAF com OC)	Total: 4.251 CNAF: 1.321 OC: 1.281	CNAF: 64,2 OC: 64,8	CNAF: 56,5 OC: 57,5	Mortalidade, falha no tratamento, intubação, permanência na UTI e no hospital, relação PaO2/FiO2	Os autores declararam não ter interesses concorrentes
Zhao *et al.* (2017)	RS e metanálise	11 (9 compararam CNAF com OC)	Total: 3.459 CNAF: 977 OC: 937	CNAF: 64,1 OC: 64,3	CNAF: 64 OC: 64,5	Mortalidade	Nenhum financiamento foi recebido. Os autores declaram que não têm interesses concorrentes
Zhu *et al.* (2017)	RS e metanálise	4 (todos compararam CNAF com OC)	Total: 703 CNAF: 371 OC: 332	CNAF: 66,9 OC: 67,5	CNAF: 57,3 OC: 57,7	Mortalidade	Os autores não receberam financiamento específico para este trabalho e declararam não ter interesses conflitantes
Zayed *et al.* (2019)	RS e metanálise de rede	16 (3 compararam CNAF com OC)	Total: 2180 CNAF: 546 OC: 530	CNAF: 61,4 OC: 62	CNAF: 71,2 OC: 65,7	Mortalidade (qualquer prazo), taxa de intubação	Os autores não declararam conflitos de interesse
Nedel *et al.* (2017)	RS e metanálise	9 (5 compararam CNAF com OC)	Total: 1656 (620 CNAF+OC) CNAF: 322 OC: 298	CNAF: 62,4 OC: 63,2	CNAF: 70,4 OC: 70	Mortalidade e oxigenação	Os autores não revelaram conflitos de interesse.
Sakuraya *et al.* (2021)	RS e metanálise de rede	24 (5 estudos compararam CNAF com OC	Total: 3302 (1323 CNAF+COT) CNAF: 678 OC: 645	CNAF: 62,7 OC: 63,8	CNAF: 61 OC: 61,5	Mortalidade, incidência de intubação, alta da UTI e alta hospitalar	Os autores não declararam conflitos de interesse

Fonte: Elaboração própria.
Nota: RS:Revisão Sistemática; CNAF:Cânula Nasal de Alto Fluxo; OC:Oxigenoterapia Convencional; * Todos os estudos incluídos foram Ensaios Clínicos Randomizados.

Todos os estudos foram publicados entre maio de 2016 a junho de 2022 e o período de pesquisa foi finalizado em 16 de março de 2023. Todas as revisões incluídas foram publicadas em inglês, embora a busca não tenha sido restrita a publicações apenas neste idioma. O número de ECR incluídos nas revisões variou de 4 a 27 (o número médio de ECR por revisão foi 15). Todas as revisões incluíram meta-análises para os desfechos primários. Uma revisão incluiu intervenção pós-extubação e em insuficiência respiratória, porém realizou análises estatísticas separadas, o que permitiu a sua inclusão. Nas demais, as intervenções com a CNAF e OC foram realizadas para tratamento da insuficiência respiratória aguda.

O número de participantes dos estudos primários incluídos no grupo CNAF variou de 322 a 1321 (número médio de participantes 678), no grupo OC esse número variou de 298 a 1281 (número médio de participantes 644,5).

Dentre os desfechos analisados pelas revisões incluídas, a taxa de intubação e mortalidade foram os mais frequentes, e estavam presentes em 92% das revisões (11 estudos) (FERREYRO *et al.,* 2020; NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OKANO *et al.,* 2022; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; XU *et al.,* 2018; YASUDA *et al.,* 2021a; ZAYED *et al.,* 2019; ZHAO *et al.,* 2017; ZHU *et al.,* 2017); a falha no tratamento ou necessidade de maior suporte respiratório esteve presente em 42% (5 estudos) (MAITRA *et al.,* 2016; ROCHWERG *et al.,* 2019; XU *et al.,* 2018; ZHAO *et al.,* 2017; ZHU *et al.,* 2017); o tempo de permanência hospitalar ou na unidade de terapia intensiva (UTI) foi analisado em 25% das revisões (3 estudos) (OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; XU *et al.,* 2018)ou; os desfechos relacionados à oxigenação foram descritos em 17% (2 estudos) (NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; XU *et al.,* 2018) e níveis de PCO2 em 8% das revisões incluídas, 1 estudo (OU *et al.,* 2017).

O financiamento dos pesquisadores foi descrito apenas em dois estudos (FERREYRO *et al.,* 2020; ROCHWERG *et al.,* 2019). Julgamos essa informação importante, visto que a CNAF é uma terapia relativamente recente na população adulta e tem buscado credibilidade junto à comunidade médica.

O quadro 3, disposto na página seguinte, traz todos as revisões incluídas com o resumo dos objetivos e os resultados de cada estudo.

Quadro 3 – Objetivos e resultados dos estudos incluídos

Estudo	Objetivos	Resultados
Ferreyro *et al.* (2020)	Comparar oxigênio nasal de alto fluxo, VNI com máscara facial, VNI com capacete ou oxigenoterapia padrão, avaliando mortalidade ou intubação endotraqueal	- Oxigênio nasal de alto fluxo não foi associado a menor risco de mortalidade (RR 0,87, IC 95% 0,62-1,15); - Foi associado a menor risco de intubação endotraqueal (RR 0,76, IC 95% 0,55-0,99)
Maitra *et al.* (2016)	Determinar a eficácia da CNAF em comparação com VNI e oxigênio com máscara facial para insuficiência respiratória aguda	- CNAF diminuiu a necessidade de suporte respiratório, mas sem significância estatística (OR 0,50, IC 95% 0,23-1,07); - Não houve diferença na mortalidade em 90 dias entre CNAF e oxigenoterapia padrão (OR 0,91, IC 95% 0,43-1,93)
Okano *et al.* (2022)	Avaliar a eficácia da VNI, oxigênio nasal de alto fluxo, OC e ventilação mecânica invasiva	- CNAF não reduziu a mortalidade (RR 0,89, IC 95% 0,66-1,20); - Não foi associada a menor risco de intubação endotraqueal (RR 0,89, IC 95% 0,61-1,11)
Ou *et al.* (2017)	Avaliar o efeito da oxigenoterapia com CNAF nas taxas de intubação entre adultos em UTI	- Não houve diferença nas taxas de intubação entre CNAF e oxigenoterapia convencional; - CNAF reduziu a taxa de intubação em subgrupos de alto risco (RR 0,60, IC 95% 0,38-0,94); - Não houve diferença significativa em PaO2/FiO2 e níveis de PaCO2 entre CNAF e oxigenoterapia convencional; - Não houve diferença na mortalidade (5,9% vs. 6,7%)
Yasuda *et al.* (2021a)	Comparar a eficácia de oxigenoterapia convencional, VNI e CNAF em pacientes com insuficiência respiratória aguda	- CNAF mostrou tendência para menor risco de mortalidade (RR 0,32, IC 95% 0,80-1,01); - CNAF foi associado a menor risco de intubação endotraqueal (RR 0,78, IC 95% 0,68-0,89)
Rochwerg *et al.* (2019)	Examinar o papel da CNAF em adultos gravemente enfermos com insuficiência respiratória hipoxêmica	- CNAF não teve efeito na mortalidade (RR 0,94, IC 95% 0,67-1,31); - Pode reduzir necessidade de escalonamento de terapia (RR 0,71, IC 95% 0,51-0,98); - Não houve efeito no tempo de internação na UTI ou hospitalar
Xu *et al.* (2018)	Comparar CNAF, OC e VNI nos desfechos clínicos de pacientes com insuficiência respiratória aguda	- CNAF não teve efeito sobre intubação (OR 0,74, IC 95% 0,45-1,21); - Reduziu falha do tratamento (OR 0,65, IC 95% 0,43-0,98); - Não houve diferença na mortalidade hospitalar (OR 0,72, IC 95% 0,42-1,25)
Zhao *et al.* (2017)	Investigar o efeito da CNAF nas taxas de intubação, ventilação mecânica e mortalidade	- CNAF reduziu significativamente a taxa de intubação (OR 0,52, IC 95% 0,34-0,79); - Reduziu taxa de ventilação mecânica (OR 0,56, IC 95% 0,33-0,97); - Não houve diferença na mortalidade entre CNAF e OC (OR 1,01, IC 95% 0,67-1,53)
Zhu *et al.* (2017)	Avaliar diferenças entre CNAF e OC no tratamento de insuficiência respiratória aguda	- CNAF não apresentou diferença significativa na escalada de suporte respiratório; - CNAF não mostrou benefício em pacientes tratados por menos de 24 horas; - Sem diferença significativa nas taxas de intubação; - CNAF não diminuiu mortalidade (RR 0,82, IC 95% 0,36-1,88)
Zayed *et al.* (2019)	Comparar VNI, CNAF e OC em insuficiência respiratória hipoxêmica aguda	- Não houve diferenças significativas entre CNAF e OC nas taxas de intubação, ventilação mecânica invasiva, mortalidade a curto e longo prazo
Nedel *et al.* (2017)	Avaliar a eficácia da CNAF em pacientes com insuficiência respiratória	- CNAF não teve diferença significativa em necessidade de ventilação mecânica invasiva; - Não houve diferença na mortalidade; - A CNAF foi associada a aumento da relação PaO2/FiO2, mas sem meta-análise devido à heterogeneidade dos estudos
Sakuraya *et al.* (2021)	Comparar CNAF, OC e ventilação mecânica invasiva em insuficiência respiratória hipoxêmica aguda	- CNAF não foi associada a menor risco de mortalidade em curto prazo; - Não foi associada a menor risco de intubação endotraqueal

Fonte: Elaboração própria (2024).
Nota: CNAF:Cânula Nasal de Alto Fluxo; VNI:Ventilação Não Invasiva; RR:Risco Relativo; IC:Intervalo de Confiança; OD:Odds Ratio.

Desfechos analisados

- ***Mortalidade***

Na distribuição hierárquica dos desfechos, a mortalidade ganha sempre um papel de destaque e seu estudo sempre será um marcador de qualidade assistencial (AGARWAL *et al.,* 2017). Em todos os onze estudos em que a mortalidade foi avaliada, a CNAF em comparação com a OC não foi associada a um menor risco de mortalidade (FERREYRO *et al.,* 2020; NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OKANO *et al.,* 2022; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; XU *et al.,* 2018; YASUDA *et al.,* 2021a; ZAYED *et al.,* 2019; ZHAO *et al.,*

2017; ZHU *et al.,* 2017). Das doze revisões sistemáticas, apenas uma não realizou a análise desse desfecho (AGARWAL *et al.,* 2017).

- ***Risco de intubação***

O risco de intubação foi avaliado por onze revisões (FERREYRO *et al.,* 2020; NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OKANO *et al.,* 2022; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; XU *et al.,* 2018; YASUDA *et al.,* 2021a; ZAYED *et al.,* 2019; ZHAO *et al.,* 2017; ZHU *et al.,* 2017). Em cinco estudos a CNAF, em comparação com a OC, foi associada a um menor risco, estatisticamente significativo, de intubação endotraqueal (FERREYRO *et al.,* 2020; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; YASUDA *et al.,* 2021a; ZHAO *et al.,* 2017). Em outros cinco estudos os resultados não mostraram diferenças significativas entre CNAF e OC em relação à taxa de intubação (NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OKANO *et al.,* 2022; XU *et al.,* 2018; ZAYED *et al.,* 2019; ZHU *et al.,* 2017). Em uma revisão sistemática, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nas taxas de intubação entre CNAF e OC, embora a análise de subgrupos por tipo de oxigenoterapia, tenha demonstrado que, dentro destes subgrupos, a taxa de intubação foi significativamente menor com a CNAF do que com a OC. Já na análise de subgrupos por gravidade da doença, não foi encontrada diferença significativa na taxa de intubação entre os dois subgrupos (OU *et al.,* 2017).

- ***Escalonamento do suporte respiratório/falha no tratamento***

A necessidade de aumento do suporte respiratório reflete a falha no tratamento e foi avaliada por 5 revisões (MAITRA *et al.,* 2016; ROCHWERG *et al.,* 2019; XU *et al.,* 2018; ZHAO *et al.,* 2017; ZHU *et al.,* 2017). Em três estudos, a CNAF diminuiu a necessidade de maior suporte respiratório em comparação com a OC [14,24,27]. Um estudo também trouxe resultado favorável à CNAF, embora não tenha atingido o nível de significância estatística (MAITRA *et al.,* 2016). Por fim, uma revisão não apresentou diferença significativa em comparação entre o grupo CNAF com o grupo OC, na escalada de suporte respiratório, porém a análise de subgrupo mostrou uma diminuição significativa de 29% no aumento do suporte respiratório no grupo CNAF quando os pacientes foram tratados com terapia CNAF por tempo ≥ 24 horas em comparação com a OC (ZHU *et al.,* 2017).

- ***Tempo de internação na UTI e no hospital***

Sobre o tempo de internação, duas revisões analisaram este desfecho (OU *et al.,* 2017). Um estudo trouxe análises de subgrupos sobre o tempo de permanência na UTI e mostrou que não havia diferença nessas medidas de resultados por tipo de oxigenoterapia ou por gravidade da doença (p > 0,05) (OU *et al.,* 2017). Da mesma forma, em outra revisão, o uso de CNAF não teve efeito no tempo de internação na UTI (diferença média [MD] 1,38 dias a mais, IC 95% 0,90 dias a menos a 3,66 dias a mais, baixa certeza) ou no tempo de internação hospitalar (DM 0,84 dias a menos, IC 95% 2,04 dias menos a 0,36 dias a mais, certeza moderada) (ROCHWERG *et al.,* 2019).

- ***Relação PaO2/FiO2 e níveis de PaCO2***

Os resultados sobre a relação PaO2/FiO2 disponíveis em 2 revisões (NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; XU *et al.,* 2018) e os níveis de PaCO2 em 1 revisão(OU *et al.,* 2017). Dois estudos relataram dificuldade relacionada à heterogeneidade, à variabilidade na medição e ao relato desses resultados, o que impediu a análise estatística (NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; XU *et al.,* 2018). Apenas um trouxe a meta-análise e concluiu que nenhuma diferença significativa foi encontrada entre a oxigenoterapia com CNAF e a OC (relação PaO2/FiO2: MD 4.72 mm Hg, IC95% −28.90 a 38.33 mm Hg, I2 = 90%; nível de PaCO2: MD −0.40 mm Hg, 95% CI −2.54 a 1.74 mm Hg, I2 = 71%) (OU *et al.,* 2017).

- ***Avaliação da qualidade***

A avaliação de qualidade das revisões incluídas foi realizada segundo os 16 domínios da ferramenta AMSTAR 2. Nenhuma das revisões foi avaliada como tendo confiança geral alta. Das 12 incluídas neste overview, uma foi classificada com confiança geral moderada (ZHAO *et al.,* 2017), oito com confiança geral baixa (FERREYRO *et al.,* 2020; NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OKANO *et al.,* 2022; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; YASUDA *et al.,* 2021a; ZHU *et al.,* 2017) e três com confiança criticamente baixa (MAITRA *et al.,* 2016; XU *et al.,* 2018; ZAYED *et al.,* 2019).

Todas as revisões pré-especificaram suas questões de pesquisa clínica e critérios de inclusão de acordo com os componentes do PICO. Sete estudos declararam explicitamente que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão (FERREYRO *et al.,* 2020; NEDEL;

DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OKANO *et al.,* 2022; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; YASUDA *et al.,* 2021a; ZHU *et al.,* 2017). Apenas uma revisão realizou uma pesquisa bibliográfica abrangente [20] e 4 revisões forneceram uma lista de estudos excluídos. Três revisões descreveram as características dos estudos incluídos com detalhes adequados (MAITRA *et al.,* 2016; XU *et al.,* 2018; ZAYED *et al.,* 2019). Todas as 12 revisões avaliaram o risco de viés e o seu impacto potencial sobre os resultados da meta-análise. Sete revisões forneceram explicação suficiente para qualquer heterogeneidade observada nos resultados (FERREYRO *et al.,* 2020; NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OKANO *et al.,* 2022; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; YASUDA *et al.,* 2021a; ZHU *et al.,* 2017) , três estudos realizaram uma investigação adequada de viés de publicação (FERREYRO *et al.,* 2020; NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OKANO *et al.,* 2022; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; YASUDA *et al.,* 2021a; ZHU *et al.,* 2017), embora 7 revisões não tenham realizado essa investigação, por terem incluído menos de 10 ECR. As fontes de financiamento para os ECR incluídos nas revisões foram descritas em 4 estudos (FERREYRO *et al.,* 2020; NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OKANO *et al.,* 2022; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; YASUDA *et al.,* 2021a; ZHU *et al.,* 2017). Duas revisões detalharam o financiamento recebido (ROCHWERG *et al.,* 2019; AZOULAY *et al.,* 2018) e seis estudos declararam não ter conflitos de interesse (FERREYRO *et al.,* 2020; NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OKANO *et al.,* 2022; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; YASUDA *et al.,* 2021a; ZHU *et al.,* 2017). Quatro revisões não trouxeram essa informação (FERREYRO *et al.,* 2020; NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OKANO *et al.,* 2022; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; YASUDA *et al.,* 2021a; ZHU *et al.,* 2017). O quadro 4 traz a avaliação AMSTAR 2 dos estudos incluídos.

Quadro 4 - AMSTAR 2

Estudo	Q1	Q2*	Q3	Q4*	Q5	Q6	Q7*	Q8	Q9*	Q10	Q11*	Q12	Q13*	Q14	Q15*	Q16	Conf. geral
Ferreyro *et al.* (2020)	S	S	S	S	S	S	S	PS	S	S	S	S	S	S	N	S	Baixa
Maitra *et al.* (2016)	S	N	N	N	N	S	N	N	S	N	S	S	N	S	MNC	N	Criticamente baixa
Okano *et al.* (2022)	S	S	S	PS	S	S	N	N	S	N	S	S	S	S	S	N	Baixa
Ou *et al.* (2017)	S	N	N	PS	N	S	S	N	S	N	S	S	S	N	MNC	N	Baixa
Yasuda *et al.* (2021a)	S	S	N	PS	S	S	N	PS	S	N	S	S	S	S	MNC	S	Baixa
Rochwerg *et al.* (2019)	S	S	S	PS	S	S	N	PS	S	S	S	S	S	S	MNC	S	Baixa
Xu *et al.* (2018)	S	N	N	N	N	S	N	N	S	N	S	S	S	N	MNC	S	Criticamente baixa
Zhao *et al.* (2017)	S	S	N	PS	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Moderada
Zhu *et al.* (2017)	S	N	N	PS	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	MNC	S	Baixa
Zayed *et al.* (2019)	S	N	S	PS	S	S	N	N	S	N	S	S	S	N	N	S	Criticamente baixa
Nedel *et al.* (2017)	S	S	N	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	N	MNC	N	Baixa
Sakuraya *et al.* (2021)	S	S	N	PS	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	Baixa

Fonte: Elaboração própria.
Nota: S: Sim; N: Não; PS: Parcialmente sim; MNC: Meta-análise não conduzida Itens do AMSTAR 2 com * são considerados críticos.

DISCUSSÃO

Os resultados desta síntese de dados mostram que o uso da CNAF reduziu o risco de intubação e a necessidade de aumento do suporte respiratório em indivíduos adultos com IRpA hipoxêmica. O efeito da CNAF sobre a oxigenação e níveis de CO2 ainda é incerta. Os resultados parecem depender do tempo de aplicação da terapia e gravidade da doença. Nenhuma das metanálises demonstrou diferença estatística entre a CNAF e OC sobre mortalidade, tempo de permanência na UTI ou internação hospitalar. Segundo nosso conhecimento atual, este é o primeiro overview de revisões sistemáticas e evidência mais abrangente até o momento a avaliar o efeito da CNAF versus OC como intervenção na IRpA hipoxêmica.

Vários estudos relataram efeitos benéficos da CNAF. Seus benefícios potenciais estão atrelados à melhora da função mucociliar, expectoração de secreção, além disso, pode ajudar a 'remover' o dióxido de carbono do espaço nasofaríngeo e por fim diminuir a resistência das vias aéreas (PARKE; MCGUINNESS; ECCLESTON, 2009; RICARD, 2012; ROCA *et al.,* 2010, 2016). O alto fluxo gerado promove pressão positiva de baixo nível nas vias aéreas e promete fornecer uma FiO2 constante. As revisões que avaliaram a oxigenação e nível de CO2 foram escassas. Apenas uma realizou esta análise e não encontrou diferença estatisticamente significativa na oxigenação e níveis de CO2 (OU *et al.,* 2017). No entanto, alguns ECR observaram que a CNAF apresentou melhora da oxigenação após 30 minutos (SCHWABBAUER *et al.,* 2014) e após 24-48 horas de terapia (MAGGIORE *et al.,* 2014), inferindo que o resultado sofre influência do tempo de utilização da terapia. A metanálise de Ou *et al.* (2017) estratificou este desfecho por nível de gravidade e observou melhora estatisticamente significativa da CNAF sobre a oxigenação e nível de CO2.

Em continuidade ao pensamento anterior, outro ponto que não está claro nas revisões sistemáticas é a eficácia da CNAF para reduzir a necessidade de aumento do suporte respiratório. Em geral, o escalonamento das terapias aconteceu em ordem crescente entre OC, CNAF, ventilação não invasiva (VNI) e intubação orotraqueal (IOT). Rochwerg *et al.* (2019), Xu *et al.* (2018) e Zhao *et al.* (2017) em suas respectivas revisões sistemáticas mostraram que a CNAF diminuiu a necessidade de maior suporte respiratório. Este efeito não foi confirmado nas revisões de Maitra *et al.* (2016) e Zhu *et al.* (2017), os quais tiveram menos ECR em seus estudos. Além disso, os variados critérios e estratégias utilizadas pelos ECR para o escalonamento do suporte respiratório, fluxos iniciais da CNAF e graus de IRpA podem ter influenciado nos resultados diferentes.

Praticamente o total das revisões incluídas avaliou o efeito da CNAF na taxa de intubação, com resultados conflitantes. Dos estudos analisados, 54% mostraram que a CNAF foi associada à redução da

taxa de intubação. (FERREYRO *et al.,* 2020; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; SAKURAYA *et al.,* 2021; YASUDA *et al.,* 2021a; ZHAO *et al.,* 2017). Zhu *et al.* (2017), demonstrou que a CNAF teve efeito significativo na diminuição da taxa de intubação, que foi observado somente após um tempo de terapia ≥ 24 horas. Corroborando com esta ideia, Nedel, Deutschendorf e Moraes Rodrigues Filho (2017) mostraram que a melhora da oxigenação esteve diretamente relacionada ao tempo de aplicação da CNAF, com resultados superiores após 24-48 horas, embora este achado não tenha sido testado com metanálise.

Os resultados discutidos anteriormente também convergem com o tempo de permanência hospitalar e de mortalidade hospitalar. A semelhança entre a CNAF e OC sobre o tempo de permanência no hospital ou na UTI, foi traduzida em duas revisões (OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019). Entre ambas não houve diferença significativa, sem superioridade da CNAF em relação à OC. Cinco robustas meta-análises de rede (FERREYRO *et al.,* 2020; OKANO *et al.,* 2022; SAKURAYA *et al.,* 2021; YASUDA *et al.,* 2021a; ZAYED *et al.,* 2019), mostraram que a CNAF não reduz a mortalidade. Yasuda et al (YASUDA *et al.,* 2021a) demonstrou que houve uma tendência da CNAF em reduzir a mortalidade hospitalar, no entanto, sem diferença estatística. Isso pode ser explicado pelos ECR de Yasuda *et al.* (2021) terem incluído pacientes com insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que poderiam se beneficiar da CNAF pela PEEP gerada e pela redução do espaço morto. No entanto, o conjunto de dados gerados e analisados não mostrou diferenças significativas na mortalidade a curto prazo entre esses dispositivos.

A avaliação das revisões sistemáticas, realizada com a ferramenta AMSTAR 2 apresentou resultados preocupantes, pois 66,7% (8 revisões) foi classificado como baixa confiança geral, 25% (3 revisões) como criticamente baixa e 8,3% (1 revisão) como moderada. A explicação está na não observância de vários itens considerados críticos pela AMSTAR 2. O mais negligenciado foi o fornecimento da lista de estudos excluídos com suas respectivas justificativas. A segunda falha mais frequente foi a ausência de uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização do estudo. Essas falhas impactaram a qualidade das revisões e a confiança geral dos estudos.

Embora a metodologia empregada tenha seguido critérios rigorosos, este estudo tem algumas limitações. Inicialmente, as revisões incluídas foram diversas em relação ao nível de gravidade da IRpA e uso de protocolos de oxigenoterapia, o que pode favorecer a heterogeneidade. No entanto, aprimoramos a estabilidade de nosso estudo por meio de uma identificação rigorosa das revisões e da extração de dados. Os ECR que fizeram parte das revisões incluídas neste overview tiveram a importante limitação por falta de cegamento dos grupos de tratamento devido à natureza das

intervenções aplicadas. Embora seja pouco provável que isso tenha comprometido os resultados, é possível que tenha direcionado os profissionais a estabelecer limites diferentes para a realização de intubação endotraqueal em pacientes distribuídos em grupos de tratamento distintos. Somente uma revisão trouxe dados estatísticos sobre oxigenação e níveis de PaCO2 (OU *et al.,* 2017). Sete revisões não realizaram análise de viés de publicação por terem incluído menos de 10 ECR (MAITRA *et al.,* 2016; NEDEL; DEUTSCHENDORF; MORAES RODRIGUES FILHO, 2017; OU *et al.,* 2017; ROCHWERG *et al.,* 2019; XU *et al.,* 2018; YASUDA *et al.,* 2021a; ZHU *et al.,* 2017). Embora tenhamos empregado critérios rígidos, algumas revisões tiveram dentre seus ECR, alguns cujos pacientes apresentaram como provável causa da IRpA, a imunossupressão (FERREYRO *et al.,* 2020; YASUDA *et al.,* 2021a; ZAYED *et al.,* 2019). No entanto, julgamos necessária a inclusão destes, devido ao tamanho dos estudos e o grande número de ECR.

Os resultados deste overview são de importância clínica, tendo em vista o perfil de pacientes analisados e a relevância do tema para a prática diária no ambiente de unidade de terapia intensiva, internamento hospitalar e urgências clínicas. Para além dessa questão, as informações compiladas e objetivas disponibilizadas, são úteis para os tomadores de decisão na prática clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este *overview* comparou nas revisões sistemáticas selecionadas, a CNAF com a OC em pacientes adultos com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda e analisou a qualidade metodológica das revisões. A partir dos resultados encontrados foi possível concluir que a cânula nasal de alto fluxo pode reduzir o risco de intubação e o aumento do suporte respiratório em pacientes adultos com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda.

No entanto, os dados atuais foram inconclusivos a respeito dos efeitos CNAF sobre a oxigenação e níveis de CO2, em comparação com a OC. Não houve efeito relacionado ao uso da CNAF sobre mortalidade e tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e hospitalar.

Embora a metodologia empregada tenha seguido critérios rigorosos, este estudo tem algumas limitações. Foi buscado uma identificação rigorosa das revisões e da extração dos dados, porém, ainda assim, algumas revisões incluídas foram diversas em relação ao nível de gravidade da IRpA e uso de protocolos de oxigenoterapia dos estudos abrangidos. Isso pode ter favorecido algum nível de heterogeneidade. Os ECR que fizeram parte das revisões sistemáticas incluídas tiveram a importante limitação da falta de cegamento dos grupos de tratamento, devido à natureza das intervenções aplicadas. Embora seja pouco provável que isso tenha comprometido os resultados, é possível que tenha

direcionado os profissionais a estabelecer limites diferentes para a realização de intubação endotraqueal em pacientes distribuídos em grupos de tratamento distintos. A análise com a ferramenta AMSTAR 2 mostrou dados preocupantes sobre a confiança geral dos estudos, o que também configura uma potencial limitação.

Pesquisas futuras podem contribuir para o fortalecimento da literatura através de estudos que avaliem a influência do tempo de aplicação da CNAF e da gravidade da insuficiência respiratória sobre os desfechos e revisões sistemáticas sobre custos da CNAF comparados à OC.

Este *overview* será útil para os profissionais nas suas decisões clínicas, na melhoria da qualidade assistencial, para os gestores qualificarem o processo decisório na avaliação de incorporação de tecnologias em saúde, e para implementação de políticas de redução das desigualdades regionais da rede pública, em relação às tecnologias em saúde.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, A. *et al.* "Authors seldom report the most patient-important outcomes and absolute effect measures in systematic review abstracts". **Journal of Clinical Epidemiology**, vol. 81, 2017.

ARAUJO NETO, J. P. "Toxicidade do Oxigênio Implicações Clínicas". **Brazilian Journal of Anesthesiology**, vol. 36, n. 6, 1986.

AZOULAY, E. *et al.* "Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study". **Intensive Care Medicine**, vol. 43, n. 12, 2017.

AZOULAY, E. *et al.* "Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure". **JAMA**, vol. 320, n. 20, 2018.

BIOLCHI, A. M. *et al.* "Efeitos da pandemia da Covid-19 nos processos sociais e educacionais de estudantes". **Boletim de Conjuntura (BOCA)**, vol. 15, n. 44, 2023.

BRASIL. **RDC n. 166, de 24 de julho de 2017**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <www.saude.gov.br>. Acesso em: 06/04/2024.

CHENG, L. C. *et al.* "The Impact of High-Flow Nasal Cannula on the Outcome of Immunocompromised Patients with Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis". **Medicine**, vol. 55, n. 10, 2019.

CIMINO, K. M. "An exploration of the deleterious effects of hyperoxemia on the morbidity and mortality of hospitalized adult patients". **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, vol. 31, n. 5, 2019.

CORTEGIANI, A. *et al.* "High flow nasal therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis". **Journal of Critical Care**, vol. 50, 2019.

DAMIANI, E.; DONATI, A.; GIRARDIS, M. "Oxygen in the critically ill: friend or foe?". **Current Opinion in Anesthesiology**, vol. 31, n. 2, 2018.

FERRER, S. *et al*. "ROX index as predictor of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2". **Respiratory Medicine**, vol. 189, 2021.

FERREYRO, B. L. *et al.* "Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure". **JAMA**, vol. 324, n. 1, 2020.

HELMERHORST, H. J. *et al*. "Hyperoxia provokes a time-and dose-dependent inflammatory response in mechanically ventilated mice, irrespective of tidal volumes". **Intensive Care Medicine Experimental**, vol. 5, 2017.

HUANG, H. W. *et al.* "Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Versus Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Ventilation on Reintubation Rate in Adult Patients After Extubation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". **Journal of Intensive Care Medicine**, vol. 33, n. 11, 2018.

LEEIES, M. *et al.* "High-flow oxygen via nasal cannulae in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis". **Systematic Reviews**, vol. 6, n. 1, 2017.

LEMIALE, V. *et al.* "Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure". **JAMA**, vol. 314, n. 16, 2015.

LEWIS, S. R. *et al.* "High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients". **Cochrane Database of Systematic Reviews**, vol. 2021, n. 3, 2021.

LIBERATI, A. *et al.* "The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration". **PLoS Medicine**, vol. 6, n. 7, 2009.

LIN, S. *et al.* "Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis". **Respiratory Medicine**, vol. 131, 2017.

MAGGIORE, S. M. *et al.* "Nasal High-Flow versus Venturi Mask Oxygen Therapy after Extubation. Effects on Oxygenation, Comfort, and Clinical Outcome". **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, vol. 190, n. 3, 2014.

MAITRA, S. *et al.* "Comparison of high-flow nasal oxygen therapy with conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure: A meta-analysis and systematic review". **Journal of Critical Care**, vol. 35, 2016.

MONRO-SOMERVILLE, T. *et al.* "The Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy on Mortality and Intubation Rate in Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis". **Critical Care Medicine**, vol. 45, n. 4, 2017.

NEDEL, W. L.; DEUTSCHENDORF, C.; MORAES RODRIGUES FILHO, E. "High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Subjects With or at Risk for Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis". **Respiratory Care**, vol. 62, n. 1, 2017.

NI, Y. N. *et al.* "Can High-flow Nasal Cannula Reduce the Rate of Endotracheal Intubation in Adult Patients With Acute Respiratory Failure Compared With Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Positive Pressure Ventilation?". **Chest**, vol. 151, n. 4, 2017.

NI, Y. N. *et al.* "The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis". **The American Journal of Emergency Medicine**, vol. 36, n. 2, 2018.

O'DRISCOLL, B. R. *et al*. "BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings". **Thorax**, vol. 72, n. Suppl 1, 2017.

OKANO, H. *et al.* "Respiratory support strategy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis". **JA Clinical Reports**, vol. 8, n. 1, 2022.

OU, X. *et al.* "Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials". **Canadian Medical Association Journal**, vol. 189, n. 7, 2017.

OUZZANI, M. *et al.* "Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews". **Systematic Reviews**, vol. 5, n. 1, 2016.

PALA CIFCI, S. *et al*. "The impact of hyperoxia on outcome of patients treated with noninvasive respiratory support". **Canadian Respiratory Journal**, vol. 2020, n. 1, 2020.

PARKE, R.; MCGUINNESS, S.; ECCLESTON, M. "Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure". **British Journal of Anaesthesia**, vol. 103, n. 6, 2009.

RICARD, J. D. "High flow nasal oxygen in acute respiratory failure". **Minerva anestesiologica**, vol. 78, n. 7, 2012.

ROCA, O. *et al.* "Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure". **Critical Care**, vol. 20, n. 1, 2016.

ROCA, O. *et al.* "High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure". **Respiratory care**, vol. 55, n. 4, 2010.

ROCHWERG, B. *et al.* "High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis". **Intensive Care Medicine**, vol. 45, 2019.

ROCHWERG, B. *et al.* "The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline". **Intensive Care Medicine**, vol. 46, 2020.

RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, R. *et al*. "Multiple system organ response induced by hyperoxia in a clinically relevant animal model of sépsis". **Shock**, vol. 42, n. 2, 2014.

SAKURAYA, M. *et al.* "Efficacy of non-invasive and invasive respiratory management strategies in adult patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis". **Critical Care**, vol. 25, n. 1, 2021.

SCHWABBAUER, N. *et al.* "Nasal high–flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV)". **BMC Anesthesiology**, vol. 14, n. 1, 2014.

SHEA, B. J. *et al.* "AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both". **BMJ**, vol. 358, 2017.

SHULTZ, S. M.; HARTMANN, P. M. "George E Holtzapple (1862–1946) and oxygen therapy for lobar pneumonia: the first reported case (1887) and a review of the contemporary literature to 1899". **Journal of Medical Biography**, vol. 13, n. 4, 2005.

SIEMIENIUK, R. A. *et al*. "Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. **BMJ**, vol. 363, 2018.

SKLAR, M. C. *et al.* "The Impact of High-Flow Nasal Oxygen in the Immunocompromised Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis". **Respiratory Care**, vol. 63, n. 12, 2018.

SMITH, V. *et al.* "Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions". **BMC Medical Research Methodology**, vol. 11, n. 1, 2011.

STOLMEIJER, R. *et al*. "A systematic review of the effects of hyperoxia in acutely ill patients: should we aim for less?". **BioMed Research International**, vol. 2018, n. 1, 2018.

TINELLI, V. *et al.* "High Flow Nasal Cannula Oxygen vs. Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Ventilation in Emergency Department Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis". **The Journal of Emergency Medicine**, vol. 57, n. 3, 2019.

WANG, Y. *et al.* "Use of High-Flow Nasal Cannula for Immunocompromise and Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis". **The Journal of Emergency Medicine**, vol. 58, n. 3, 2020.

XU, Z. *et al.* "High-flow nasal cannula in adults with acute respiratory failure and after extubation: a systematic review and meta-analysis". **Respiratory Research**, vol. 19, n. 1, 2018.

YASUDA, H. *et al.* "Association of noninvasive respiratory support with mortality and intubation rates in acute respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis". **Journal of Intensive Care**, vol. 9, n. 1, 2021a.

YASUDA, H. *et al.* "Post-extubation oxygenation strategies in acute respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis" **Critical Care**, vol. 25, n. 1, 2021b.

ZAYED, Y. *et al.* "Initial Noninvasive Oxygenation Strategies in Subjects With De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure". **Respiratory Care**, vol. 64, n. 11, 2019.

ZHAO, H. *et al.* "High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis". **Critical Care**, vol. 21, n. 1, 2017.

ZHU, Y. *et al.* "High-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". **BMC Pulmonary Medicine**, vol. 17, n. 1, 2017.



BOLETIM DE CONJUNTURA (BOCA)

Ano VI | Volume 19 | Nº 57 | Boa Vista |2024

http://www.ioles.com.br/boca

Editor chefe:

Elói Martins Senhoras

Conselho Editorial

Antonio Ozai da Silva, Universidade Estadual de Maringá

Vitor Stuart Gabriel de Pieri, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Charles Pennaforte, Universidade Federal de Pelotas

Elói Martins Senhoras, Universidade Federal de Roraima

Julio Burdman, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Patrícia Nasser de Carvalho, Universidade Federal de Minas Gerais

Conselho Científico

Claudete de Castro Silva Vitte, Universidade Estadual de Campinas

Fabiano de Araújo Moreira, Universidade de São Paulo

Flávia Carolina de Resende Fagundes, Universidade Feevale

Hudson do Vale de Oliveira, Instituto Federal de Roraima

Laodicéia Amorim Weersma, Universidade de Fortaleza

Marcos Antônio Fávaro Martins, Universidade Paulista

Marcos Leandro Mondardo, Universidade Federal da Grande Dourados

Reinaldo Miranda de Sá Teles, Universidade de São Paulo

Rozane Pereira Ignácio, Universidade Estadual de Roraima