

# Comparação dos marcadores de alteração na deglutição entre pacientes com e sem Covid-19 pós-intubação orotraqueal

## Comparison of swallowing alteration markers between patients with and without Covid-19 post-oro-tracheal intubation

Julia Souza de Oliveira<sup>1,2</sup> , Karoline Terezinha Quaresma<sup>1,2</sup> , Silvia Dornelles<sup>1</sup> , Luana Cristina Berwig<sup>1,2</sup> , Betina Scheeren<sup>1,2</sup> 

### RESUMO

**Objetivo:** comparar os marcadores de alteração na deglutição de pacientes com e sem COVID-19 e estudar as variáveis preditivas de contra-indicação da alimentação por via oral em pacientes com necessidade de intubação orotraqueal prolongada. **Métodos:** estudo caso-controle, retrospectivo, com coleta de prontuário de variáveis clínicas e demográficas e da avaliação clínica da deglutição. As variáveis coletadas foram comparadas estatisticamente entre pacientes com COVID-19 (grupo estudo -GE) e sem COVID-19 (grupo-controle - GC). A análise de regressão de robusta de Poisson foi utilizada para avaliar o efeito da COVID-19 e das demais variáveis na contra-indicação da alimentação por via oral. **Resultados:** foram incluídos 351 pacientes, 269 no GE e 82 no GC. Pacientes do GE apresentaram menor idade, quando comparados ao GC ( $50,7 \pm 12,8$ ). O tempo total de intubação orotraqueal foi significativamente maior no GE. Os pacientes do GE apresentaram maior prevalência de tosse fraca, disфония, piores graus de disfagia e maior ocorrência de contra-indicação da alimentação por via oral. Na análise bivariada, verificou-se que os pacientes com COVID-19 apresentaram 65% maior probabilidade dessa contra-indicação. Entretanto, quando a COVID-19 foi ajustada com outras variáveis clínicas e demográficas, verificou-se que as estas apresentaram maior influência sobre a contra-indicação de alimentação por via oral do que a COVID-19. **Conclusão:** a intubação orotraqueal prolongada teve pior efeito nos marcadores de alteração na deglutição e na reintrodução da via oral de pacientes com COVID-19. A idade maior que 60 anos, tempo de intubação orotraqueal maior que cinco dias, reintubação e *delirium* demonstraram ser preditivas de contra-indicação da alimentação por via oral em pacientes intubados.

**Palavras-chave:** COVID-19; Transtornos de deglutição; Intubação; Respiração Artificial; Fonoaudiologia; Cuidados Críticos

### ABSTRACT

**Purpose:** To compare the swallowing alteration markers in patients with and without COVID-19 and to study the predictive variables of oral feeding contraindication in patients requiring prolonged oro-tracheal intubation. **Methods:** Retrospective case-control study, with medical record data collection of clinical and demographic variables and the clinical evaluation of swallowing. The collected variables were statistically compared between patients with COVID-19 (SG) and without COVID-19 (CG). Robust Poisson regression analysis was used to evaluate the effect of COVID-19 and other variables on oral feeding contraindication. **Results:** 351 patients were included, 269 in the SG and 82 in the CG ( $50.7 \pm 12.8$ ). The total time of oro-tracheal intubation was significantly longer in the SG. The patients in the SG had a higher prevalence of weak cough, dysphonia, worse degrees of dysphagia and higher occurrence of contraindication of oral feeding. In the bivariate analysis, it was found that patients with COVID-19 were 65% more likely to have oral feeding contraindication. However, when COVID-19 was adjusted with other clinical and demographic variables, it was found that these variables had a greater influence on the contraindication of the oral feeding than the COVID-19. **Conclusion:** Prolonged oro-tracheal intubation had a worse effect on alteration markers in swallowing and reintroduction of the oral feeding in COVID-19 patients. Age over 60 years, oro-tracheal intubation time greater than 5 days, reintubation, and delirium were shown to be predictive of oral feeding contraindication in intubated patients.

**Keywords:** COVID-19; Deglutition disorders; Intubation; Respiration, Artificial; Speech, Language and Hearing Sciences; Critical Care

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>1</sup>Serviço de Fonoaudiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>2</sup>Pesquisador independente ou autônomo – Porto Alegre (RS), Brasil

**Conflito de interesses:** Não.

**Contribuição dos autores:** JSO foi responsável pela coleta de dados e análise dos dados, escrita e organização do artigo; KTQ foi responsável pela organização do artigo; SD foi responsável pela revisão e suporte teórico e técnico do artigo; LCB foi responsável pela análise dos dados, revisão e orientação do artigo; BS foi responsável pela análise dos dados, revisão e coordenação de todas as etapas da elaboração do artigo.

**Financiamento:** Nada a declarar.

**Autor correspondente:** Julia Souza de Oliveira. E-mail: [julia.oliveira741@gmail.com](mailto:julia.oliveira741@gmail.com)

**Recebido:** Junho 30, 2022; **Aceito:** Abril 04, 2023

## INTRODUÇÃO

A COVID-19 (*Coronavirus disease*) é transmitida pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, que teve início em Wuhan, na China, em 2019, com transmissão mundial. O coronavírus tem o genoma composto por uma molécula de RNA (ácido ribonucleico), com fita simples, não segmentado, de polaridade positiva e pertencente à família *Coronaviridae*<sup>(1)</sup>. A caracterização e apresentação do SARS-CoV-2 são amplas, variando desde infecção assintomática e infecção leve de trato respiratório superior até insuficiência respiratória progressiva, com falência pulmonar e morte<sup>(1,2)</sup>. As principais manifestações clínicas são febre, tosse seca, mialgia, fadiga, alteração da contagem de leucócitos, anosmia, ageusia, dispneia e exame de imagem compatível com pneumonia<sup>(1)</sup>.

Nos casos graves, os pacientes com COVID-19 podem desenvolver disfunção de múltiplos órgãos e síndrome respiratória aguda grave (SRAG). A maioria dos pacientes com SRAG por COVID-19 precisa de suporte ventilatório por meio da ventilação mecânica (VM), sendo necessária a realização de intubação orotraqueal (IOT), que é indicada para manter a permeabilidade das vias aéreas e controlar a ventilação pulmonar em pacientes que necessitam de suporte ventilatório<sup>(2)</sup>.

A IOT tem efeitos sobre a biomecânica da deglutição no período após extubação, sendo uma das causas de desenvolvimento de disfagia orofaríngea (DOF), que, por sua vez, é caracterizada como distúrbio da deglutição ou qualquer alteração no trânsito do bolo alimentar da boca até o estômago e se apresenta como sintoma de uma doença de base preexistente. A apresentação da DOF varia de acordo com as características e com a gravidade da patologia de base e as principais complicações são pneumonia aspirativa, desnutrição, desidratação e morte<sup>(3)</sup>. A ocorrência da DOF pós-IOT varia de 41% a 56% e a aspiração laringotraqueal silente ocorre em 36% dos indivíduos disfágicos, com aumento do risco de desenvolvimento de pneumonia aspirativa, o que resulta em um tempo de internação prolongado, agravando o quadro clínico do paciente<sup>(4,5)</sup>.

Os principais impactos da IOT na biomecânica da deglutição estão relacionados à redução de sensibilidade e mobilidade das estruturas responsáveis pela deglutição devido à inatividade muscular da região orofaríngea e do complexo hiolaríngeo e às possíveis lesões e inflamações da mucosa oral, faríngea e laringea, que podem ocorrer durante o período de IOT, principalmente quando mantida por tempo prolongado (48 horas ou mais)<sup>(4,6)</sup>. Outros fatores que estão relacionados à DOF e que também aumentam o risco de aspiração laringotraqueal são o uso de sedativo e bloqueador neuromuscular (BNM) e a fraqueza muscular<sup>(6)</sup>.

Os pacientes com COVID-19 internados em centros de terapia intensiva (CTI) apresentam, na maioria das vezes, quadros respiratórios graves e condições diferentes de pacientes sem COVID-19, como distúrbios cognitivos decorrentes do efeito residual do uso em altas concentrações de BNM e sedativos, dispneia em função do extenso comprometimento pulmonar e alterações no sistema nervoso central causadas pelo vírus<sup>(5,7,8)</sup>. Tais alterações resultam em piores desfechos e maiores riscos de complicações, cujos impactos na reabilitação desses pacientes ainda estão sendo investigados<sup>(9)</sup>. Assim, este estudo teve como objetivo comparar os marcadores de alteração na deglutição e estudar as variáveis preditivas de contra-indicação da alimentação por via oral de pacientes com e sem COVID-19 pós-IOT prolongada (48 horas ou mais), submetidos à avaliação fonoaudiológica.

## MÉTODOS

### Desenho e local do estudo

Estudo caso-controle, observacional, retrospectivo, realizado em um hospital público universitário referência para atendimento de pacientes com COVID-19, no período de abril de 2020 a maio de 2021. Foi dispensada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), tendo em vista o caráter retrospectivo da pesquisa, com coleta por meio da revisão de prontuários. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – CEP-HCPA, sob o parecer nº4.666.251.

### Coleta de dados e amostra

A coleta dos dados foi realizada por meio da revisão dos prontuários e protocolos de avaliação clínica da deglutição. A amostra foi composta por pacientes com COVID-19 que formaram o grupo estudo (GE) e sem COVID-19, que formaram o grupo-controle (GC). Os critérios de inclusão foram: indivíduos de ambos os gêneros, com idade maior ou igual a 18 anos, que foram avaliados pela equipe de fonoaudiologia no CTI através de solicitação médica por consultoria, no período de abril de 2020 a maio de 2021, com e sem diagnóstico de COVID-19 e submetidos à IOT maior ou igual a 48 horas. Considerou-se IOT prolongada maior ou igual a 48 horas por ser um dos fatores de risco de DOF mais citados na literatura<sup>(4,10)</sup>. Foram excluídos pacientes com doenças neurológicas ou neurodegenerativas, traqueostomia, registro em prontuário de alteração esofágica, DOF prévia, câncer de cabeça e pescoço ou histórico de procedimentos cirúrgicos nessas regiões, acesso bloqueado ao prontuário, evolução a óbito e transferência para outro hospital. Além disso, no GC, foram excluídos os pacientes que apresentaram teste positivo para COVID-19 ao longo da internação hospitalar.

O cálculo amostral foi realizado por meio da ferramenta *PSS Health (Power and Sample Size for Health Researchers)* versão on-line, com base no artigo de Lima et al.<sup>(8)</sup>, considerando a diferença entre as proporções do nível funcional de deglutição (escala *(American Speech-Language - Hearing Association - ASHA 6-7 na alta)* entre os grupos estudo e controle, já que não foram encontrados na literatura outros artigos com desfecho semelhante ao do presente estudo. Adotou-se o poder de 80%, nível de significância de 5% e proporção de ASHA 6-7, na alta no GE de 70,3%, e no GC, de 52%. Assim, o tamanho de amostra total foi de 318 sujeitos, sendo 239 no GE e 79 no GC. Acrescentando-se 10% para possíveis perdas e recusas, o tamanho de amostra ficou em 354 (266 no GE e 88 no GC).

### Variáveis

Para análise das características clínicas e demográficas dos pacientes, foram coletadas em prontuário as variáveis: idade; gênero; presença de comorbidades; presença de *delirium* por meio da aplicação da escala CAM-ICU (*Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*); determinação da gravidade do paciente admitido na UTI por meio da escala SAPS-3 (*Simplified*

*Acute Physiology Score 3*); Índice de Massa Corporal (IMC); uso e tempo de uso de BNM e sedoanalgesia contínuos; tempo total de IOT, falha de extubação (quando houve a necessidade de reintubação em menos de 48 horas após a primeira tentativa de extubação); reintubação (quando houve a necessidade de uma nova intubação após 48h da extubação); tempo de internação hospitalar e no CTI prévios à avaliação fonoaudiológica; variáveis da avaliação clínica da deglutição, como força da tosse, força do pigarro, disфония, grau da disfagia; consistências liberadas e via de alimentação; número de atendimentos fonoaudiológicos realizados.

A escala CAM-ICU é uma ferramenta diagnóstica validada, que permite avaliar quatro características do *delirium*: flutuação do estado mental, falta de atenção, pensamento desorganizado e nível de consciência alterado. Para a confirmação do diagnóstico é necessária a presença de três dessas características, incluindo, obrigatoriamente, as duas primeiras. A escala SAPS-3 é utilizada para determinação da gravidade do paciente admitido na UTI, e na sua aplicação são mensuradas 20 variáveis que contemplam aspectos demográficos, razões da admissão na UTI e variáveis fisiológicas. Para determinação do IMC, foram utilizados pontos de corte diferentes para adultos<sup>(11)</sup> e para idosos com idade igual ou superior a 60 anos<sup>(12)</sup>.

As variáveis relacionadas à avaliação clínica da deglutição foram coletadas a partir do protocolo utilizado pelos fonoaudiólogos na rotina da instituição, baseado no Protocolo de Avaliação Fonoaudiológica Preliminar (PAP)<sup>(13)</sup> e Protocolo Fonoaudiológico de Avaliação do Risco para Disfagia (PARD)<sup>(14)</sup>. A avaliação clínica da deglutição e o acompanhamento dos pacientes avaliados foram realizados por mais de um profissional da instituição de origem. Tendo em vista o caráter retrospectivo deste estudo, não foi realizada calibragem dos avaliadores para aplicação do protocolo.

A avaliação da força de tosse e pigarro foi baseada na percepção do avaliador. A tosse foi classificada como forte quando foi capaz de mobilizar estase de secreções e clarear a via aérea, e o pigarro foi classificado como forte quando foi suficiente para clarear a via aérea frente à identificação de voz molhada. A avaliação vocal foi realizada pela análise perceptivo-auditiva, baseada na impressão auditiva que o avaliador tem sobre a emissão vocal do indivíduo, a partir da emissão da vogal “a” de forma sustentada e da fala espontânea usando a escala GRBASI, que é constituída de seis parâmetros: G - grau geral de disфония; R - rugosidade; B - soprosidade; A - astenia; S - tensão e I - instabilidade. Todos os parâmetros foram avaliados de acordo com a ausência ou presença e com o grau de gravidade, sendo: 0 = ausência; 1 = leve; 2 = moderada e 3 = grave<sup>(15)</sup>. Considerou-se presença de disфония quando identificada a presença de alteração em, pelo menos, um dos parâmetros da escala.

A partir da avaliação clínica da deglutição, foram coletadas as informações relacionadas às consistências liberadas e via de alimentação na primeira avaliação e na alta, contra-indicação de via oral na primeira avaliação e na alta e graus de disfagia, sendo: deglutição normal (nenhuma estratégia ou tempo extra é necessário, a alimentação via oral completa é recomendada); deglutição funcional (pode estar anormal ou alterada, mas não resulta em aspiração ou redução da eficiência da deglutição, sendo possível manter adequada nutrição e hidratação por via oral, esperadas compensações espontâneas de dificuldades leves, em, pelo menos, uma consistência, com ausência de sinais de risco de aspiração); disfagia leve (distúrbio de deglutição presente,

com necessidade de orientações específicas pelo fonoaudiólogo, durante a deglutição, necessidade de pequenas modificações na dieta, tosse e/ou pigarro espontâneos e eficazes, leves alterações orais com compensações adequadas); disfagia leve a moderada (existência de risco de aspiração, porém reduzido com o uso de manobras e técnicas terapêuticas, necessidade de supervisão esporádica para realização de precauções terapêuticas, sinais de aspiração e restrição de uma consistência, tosse reflexa fraca e voluntária forte); disfagia moderada (existência de risco significativo de aspiração, alimentação oral suplementada por via alternativa, sinais de aspiração para duas consistências, tosse reflexa fraca ou ausente); disfagia moderada a grave (tolerância de apenas uma consistência, com máxima assistência para utilização de estratégias, sinais de aspiração com necessidade de múltiplas solicitações de clareamento, aspiração de duas ou mais consistências, ausência de tosse reflexa, tosse voluntária fraca e ineficaz); disfagia grave (impossibilidade de alimentação via oral, engasgo com dificuldade de recuperação, presença de cianose ou broncoespasmos, aspiração silente para duas ou mais consistências, tosse voluntária ineficaz, inabilidade de iniciar deglutição)<sup>(13)</sup>.

## Análise estatística

Para análise estatística, as variáveis quantitativas com distribuição normal foram descritas por média e desvio padrão e analisadas através do Teste t de Student, e as variáveis assimétricas foram descritas por mediana e intervalo interquartil e analisadas através do teste Mann-Whitney. As variáveis qualitativas foram analisadas através do teste Qui-quadrado de Pearson e do teste Qui-quadrado de WALD.

Foi realizada regressão Poisson robusta como análise multivariável para verificar a associação entre as variáveis e a contra-indicação de alimentação por via oral, na primeira avaliação. A medida de associação utilizada foi a razão de prevalências (RP), com intervalo de confiança (IC) de 95%. O critério para a entrada da variável no modelo multivariado foi de que apresentasse o valor  $p < 0,20$  na análise comparativa entre o GE e GC e na análise bivariada da amostra total. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). Foi realizado teste de multicolinearidade para as variáveis tempo de internação hospitalar prévio à avaliação fonoaudiológica, tempo de internação no CTI prévio à avaliação fonoaudiológica, tempo total de IOT e tempo de uso de sedoanalgesia, considerando um ponto de corte de 2,0 no fator de inflação da variância (*variance inflation factor*). A partir do teste, foi escolhida a variável tempo total de IOT para ser incluída no modelo. Além disso, as variáveis tempo total de IOT e uso de sedoanalgesia foram separadas em quintis. Após, a variável tempo total de IOT foi dicotomizada em cinco dias para entrada no modelo final. Todas as análises foram realizadas no *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 18.0.

## RESULTADOS

Durante o período de abril de 2020 e maio de 2021, foram avaliados pela equipe de fonoaudiologia 621 pacientes pós-IOT no CTI, sendo 373 pacientes no CTI COVID e 248 pacientes no CTI não COVID. Foram incluídos neste estudo 269 pacientes

no GE e 82 pacientes no GC, totalizando 351 pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão.

No que diz respeito às características clínicas e demográficas dos pacientes em cada grupo e à comparação das características entre GE e GC, observou-se que o gênero masculino foi mais prevalente em ambos os grupos (55% no GE e 62,2% no GC). A média de idade do GE foi de  $50,78 \pm 12,84$  e a do GC foi de  $55,44 \pm 17,42$ , sendo essa diferença de idade estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,009$ ). O valor do SAPS-3 foi maior no GC ( $65,45 \pm 16,8$  no GC e  $57 \pm 14,4$  no GE). O IMC foi maior nos pacientes do GE ( $33,23 \pm 8,5$ ), quando comparado aos dos pacientes do GC ( $26,9 \pm 6,3$ ), sendo o  $p < 0,001$  (Tabela 1).

O tempo total de IOT também foi maior no GE, sendo a mediana de 10 (7-14) dias ( $p < 0,001$ ). Além disso, o GE necessitou de sedoanalgesia e BNM por mais tempo, quando comparado ao GC ( $p < 0,001$ ). Os tempos de internação hospitalar e internação no CTI prévios à avaliação fonoaudiológica também foram maiores no GE, com mediana de 14 (10-20)

dias de internação hospitalar e 12 (8-17) dias de internação no CTI, enquanto o GC apresentou mediana de 9 (6,7-14) dias de internação hospitalar e 7,5 (5-11) dias de internação no CTI ( $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

Em relação à avaliação clínica da deglutição, verificou-se que 48,7% dos pacientes do GE apresentaram tosse fraca na avaliação, comparados a 35,4% dos pacientes do GC ( $p = 0,046$ ). A disfonia foi mais prevalente no GE, estando presente em 81,8% dos pacientes na primeira avaliação e em 65,9% dos pacientes do GC ( $p = 0,004$ ). Em relação às consistências liberadas por via oral na primeira avaliação, 38,3% dos pacientes do GE tiveram a via oral contraindicada, comparados a 23,2% dos pacientes do GC ( $p = 0,017$ ). A via oral de múltiplas consistências foi mais prevalente no GC (36,6% no GC e 21,6% no GE), seguida da via oral de uma única consistência (30,5% no GC e 23,8% no GE) ( $p = 0,002$ ) (Tabela 2).

Quanto aos dados da análise bivariada sobre a relação das variáveis da amostra total ( $n=351$ ) com a contraindicação da

**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas dos pacientes com COVID-19 (grupo estudo) e sem COVID-19 (grupo-controle)

	GE	GC	valor de p
	n = 269	n = 82	
<i>Gênero n(%)</i>			
Masculino	148 (55%)	51 (62,2%)	0,307*
Feminino	121 (45%)	31 (37,8%)	
<i>Idade (Média±DP)</i>	$50,78 \pm 12,84$	$55,44 \pm 17,42$	0,009**
<i>SAPS-3 (Média±DP)</i>	$57 \pm 14,4$	$65,45 \pm 16,8$	< 0,001**
<i>Comorbidades n(%)</i>			
Doença cardiovascular	19 (7,10%)	35 (42,7%)	< 0,001*
Doença respiratória crônica	37 (13,8%)	26 (31,7%)	< 0,001*
Diabetes	60 (22,3%)	23 (28%)	0,356*
Hipertensão	132 (49,1%)	41 (50%)	0,983*
Câncer	5 (1,9%)	10 (12,2%)	< 0,001*
Gravidez	10 (3,7%)	1 (1,2%)	0,439*
Obesidade	164 (61%)	24 (29,3%)	< 0,001*
<i>IMC (Média±DP)</i>	$33,23 \pm 8,5$	$26,9 \pm 6,3$	< 0,001**
<i>Tempo de IOT Md(IQ)</i>	10 (7-14)	6 (4-9)	< 0,001***
<i>Falha de extubação n(%)</i>			
Sim	35 (13%)	11 (13,4%)	1,000*
Não	234 (87%)	71 (86,6%)	
<i>Reintubação n(%)</i>			
Sim	4 (1,5%)	5 (6,1%)	0,056*
Não	265 (98,5%)	77 (93,9%)	
<i>Uso de BNM n(%)</i>			
Sim	241 (89,6%)	20 (24,4%)	< 0,001*
Não	28 (10,4%)	62 (75,6%)	
<i>Uso de sedoanalgesia n(%)</i>			
Sim	269 (100%)	79 (96,3%)	0,014*
Não	0 (0)	3 (3,7%)	
<i>Tempo de uso de BNM Md(IQ)</i>	4 (3-8)	2 (2-3)	< 0,001***
<i>Tempo de uso de sedoanalgesia Md(IQ)</i>	9 (6-14)	4 (2-6)	< 0,001***
<i>CAM-ICU n(%)</i>			
Positivo	46 (17,1%)	8 (9,8%)	0,150*
Negativo	223 (82,9%)	74 (90,2%)	
<i>Tempo de internação no CTI Md(IQ)</i>	12 (8-17)	7,5 (5-11)	< 0,001***
<i>Tempo de internação hospitalar Md(IQ)</i>	14 (10-20)	9 (6,7-14)	< 0,001***

Valores significativos ( $p < 0,05$ ) \*Teste Qui quadrado de Pearson; \*\*Teste t de Student; \*\*\*Teste Mann-Whitney

**Legenda:** GE = grupo estudo; GC = grupo-controle; n = número de participantes; % = percentual; < = menor que; DP = desvio padrão; Md = mediana; IQ = intervalo interquartil; SAPS-3 = Simplified Acute Physiology Score III; IMC = Índice de Massa Corporal; IOT = intubação orotraqueal; BNM = bloqueador neuromuscular; CAM-ICU - Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; CTI = Centro de Terapia Intensiva

**Tabela 2.** Dados da avaliação clínica da deglutição e atendimento fonoaudiológico dos pacientes com COVID-19 (grupo estudo) e sem COVID-19 (grupo-controle)

	GE n=269	GC n=82	valor de p
<i>Tosse n(%)</i>			
Forte	138 (51,3%)	53 (64,6%)	0,046*
Fraca	131 (48,7%)	29 (35,4%)	
<i>Pigarro n(%)</i>			
Forte	152 (56,5%)	56 (68,3%)	0,076*
Fraco	117 (43,5%)	26 (31,7%)	
<i>Disfonia n(%)</i>			
Ausente	49 (18,2%)	28 (34,1%)	0,004*
Presente	220 (81,8%)	54 (65,9%)	
<i>Grau da disfagia n(%)</i>			
Funcional	27 (10%)	19 (23,2%)	<0,001*
Leve	32 (11,9%)	13 (15,9%)	
Leve à moderada	30 (11,2%)	21 (25,6%)	
Moderada	71 (26,4%)	13 (15,9%)	
Moderada à grave	80 (29,7%)	8 (9,8%)	
Grave	29 (10,8%)	8 (9,8%)	
<i>Consistências liberadas na primeira avaliação n(%)</i>			
Contraindicação VO	103 (38,3%)	19 (23,2%)	0,002*
Mínima VO	35 (13%)	4 (4,9%)	
VO única consistência	64 (23,8%)	25 (30,5%)	
VO múltiplas consistências sem líquido	9 (3,3%)	4 (4,9%)	
VO múltiplas consistências com líquido	58 (21,6%)	30 (36,6%)	
<i>Consistências liberadas na alta n(%)</i>			
Contraindicação VO	3 (1,1%)	2 (2,4%)	0,450*
Mínima VO	0 (0)	0 (0)	
VO única consistência	9 (3,3%)	5 (6,1%)	
VO múltiplas consistências sem líquido	16 (5,9%)	4 (4,9%)	
VO múltiplas consistências com líquido	241 (89,6%)	71 (86,6%)	
<i>Via de alimentação na primeira avaliação n(%)</i>			
Via alternativa exclusiva	103 (38,3%)	19 (23,2%)	0,036*
Via mista de alimentação	136 (50,6%)	53 (64,6%)	
Via oral exclusiva	30 (11,2%)	10 (12,2%)	
<i>Via de alimentação na alta n(%)</i>			
Via alternativa exclusiva	3 (1,1%)	2 (2,4%)	0,094*
Via mista de alimentação	1 (0,4%)	2 (2,4%)	
Via oral exclusiva	265 (98,5%)	78 (95,1%)	
<i>Contraindicação de VO (NPO) na primeira avaliação n(%)</i>			
Sim	103 (38,3%)	19 (23,2%)	0,017*
Não	166 (61,7%)	63 (76,8%)	
<i>Contraindicação de VO (NPO) na alta n(%)</i>			
Sim	3 (1,1%)	2 (2,4%)	0,724*
Não	266 (98,9%)	80 (97,6%)	
<i>Atendimentos fonoaudiologia Md(IQ)</i>	6 (4-9)	6 (4-10)	0,726**

Valores significativos ( $p < 0,05$ ) \*Teste Qui quadrado de Pearson; \*\*Teste Mann-Whitney

**Legenda:** GE = grupo estudo; GC = grupo-controle; n = número de participantes; % = percentual; < = menor que; Md = mediana; IQ = intervalo interquartil; VO = via oral; NPO = nada por via oral

alimentação por via oral na primeira avaliação, observou-se que pacientes com COVID-19 apresentaram 65% (RP 1,65 IC 1,08; 2,52) maior probabilidade dessa contraíndicação na primeira avaliação, quando comparados com os pacientes sem COVID-19 ( $p = 0,020$ ). Além disso, a IOT mantida por mais de 5 dias aumentou em duas vezes a probabilidade de contraíndicação de alimentação por via oral na primeira avaliação, na amostra total (RP 2,72 IC 1,62; 4,58 e  $p < 0,001$ ). Outras variáveis demográficas e clínicas que se enquadraram

no critério para inclusão no modelo multivariado (valor de  $p < 0,20$ ) foram idade maior ou igual a 60 anos, reintubação, uso de BNM e CAM-ICU positivo (presença de *delirium*) (Tabela 3)

Na análise multivariada, verificou-se que a COVID-19 não teve influência sobre a contraíndicação da alimentação por via oral na primeira avaliação (RP 1,2 IC 0,71; 2,04 e  $p = 0,486$ ). A COVID-19 foi ajustada para demais variáveis que entraram no modelo multivariado e evidenciou-se que a idade maior

**Tabela 3.** Análise bivariada comparando paciente com contraindicação de via oral (nada por via oral) e com via oral liberada na primeira avaliação clínica da deglutição

	NPO n = 122	VO liberada n = 229	RP (IC 95%)	valor de p*
<b>COVID-19 n(%)</b>				
Não	19 (23,2%)	63 (76,8%)	1	0,020
Sim	103 (38,3%)	166 (61,7%)	1,65 (1,08; 2,52)	
<b>Gênero n(%)</b>				
Masculino	68 (34,2%)	131 (65,8%)	1	0,791
Feminino	54 (35,5%)	98 (64,5%)	1,04 (0,78; 1,39)	
<b>Idade</b>				
<60anos	77(32,2%)	162(67,8%)	1	0,137
≥60 anos	45(40,2%)	67(59,8%)	1,25 (0,932;1,669)	
<b>SAPS-3 (Md)</b>				
≤56	59(33,3%)	118(66,7%)	1	0,572
>57	63(36,2%)	111(63,8%)	1,09(0,82;1,45)	
<b>Comorbidades n(%)</b>				
<b>Doença cardiovascular</b>				
Não	105 (35,4%)	192 (64,6%)	1	0,590
Sim	17 (31,5%)	37 (68,5%)	0,89 (0,58; 1,36)	
<b>Diabetes</b>				
Não	87 (32,5%)	181 (67,5%)	1	0,093
Sim	35 (42,2%)	48 (57,8%)	1,29 (0,96; 1,76)	
<b>Doença respiratória crônica</b>				
Não	102 (35,4%)	186 (64,6%)	1	0,586
Sim	20 (31,7%)	43 (68,3%)	0,89 (0,6; 1,33)	
<b>Hipertensão</b>				
Não	66 (37,1%)	112 (62,9%)	1	0,356
Sim	56 (32,4%)	117 (67,6%)	0,87 (0,65; 1,16)	
<b>Câncer</b>				
Não	116 (34,5%)	220 (65,5%)	1	0,651
Sim	6 (40%)	9 (60%)	1,15 (0,61; 2,19)	
<b>Gravidez</b>				
Não	118 (34,7%)	222 (65,3%)	1	0,908
Sim	4 (36,4%)	7 (63,6%)	1,05 (0,47; 2,32)	
<b>Obesidade</b>				
Não	51 (31,3%)	112 (68,7%)	1	0,207
Sim	71 (37,8%)	117 (62,2%)	1,20 (0,9; 1,62)	
<b>IMC (Md)</b>				
≤30,5	59(33,3%)	118(66,7%)	1	0,572
>30,5	63(36,2%)	111(63,8%)	1,09(0,82; 1,45)	
<b>Tempo IOT</b>				
≤ 5 dias	13 (15,1%)	73 (84,9%)	1	< 0,001
> 5 dias	109 (41,13%)	156 (58,8%)	2,72 (1,62; 4,58)	
<b>Falha de extubação n(%)</b>				
Não	101 (33,1%)	204 (66,9%)	1	0,075
Sim	21 (45,7%)	25 (54,3%)	1,37 (0,97; 1,96)	
<b>Reintubação n(%)</b>				
Não	117 (34,2%)	225 (65,8%)	1	0,115
Sim	5 (55,6%)	4 (44,4%)	1,62 (0,89; 2,97)	
<b>Uso de BNM n(%)</b>				
Não	20 (22,2%)	70 (77,8%)	1	0,008
Sim	102 (39,1%)	159 (60,9%)	1,76 (1,16; 2,66)	
<b>Uso de sedoanalgesia n(%)</b>				
<11dias	63(26%)	179 (74,0%)	1	< 0,001
≥11dias	59(54,1%)	50 (45,9%)	2,08 (1,58; 2,73)	
<b>CAM-ICU n(%)</b>				
Negativo	93 (31,3%)	204 (68,7%)	1	< 0,001
Positivo	29 (53,7%)	25 (46,3%)	1,71 (1,27; 2,31)	
<b>Dias de internação no CTI (Md)</b>				
≤ 11 dias	43(22,9%)	145(77,1%)	1	< 0,001
> 11 dias	79(48,5%)	84(51,5%)	2,12 (1,56; 2,88)	
<b>Dias de internação hospitalar (Md)</b>				
≤ 13dias	44(23,8%)	141(76,2%)	1	< 0,001
> 13 dias	78(47%)	88(53%)	1,98(1,46; 2,68)	

Valor significativo (p<0,05) \*Teste Qui quadrado de WALD

**Legenda:** n = número de participantes; % = percentual; < = menor que; ≤ = menor ou igual a; > = maior que; ≥ = maior ou igual a; NPO = nada por via oral; VO = via oral; BNM = bloqueador neuromuscular; CAM-ICU = Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; RP = razão de prevalências; IC = intervalo de confiança; IOT = intubação orotraqueal; Md = mediana; IMC = Índice de Massa Corporal; SAPS-3 = Simplified Acute Physiology Score III; CTI = Centro de Terapia Intensiva

**Tabela 4.** Análise multivariada da contra-indicação de via oral (nada por via oral) na primeira avaliação clínica da deglutição

	RP (IC 95%)	valor de p*
COVID-19	1,2 (0,71 ; 2,04)	0,486
Idade ≥60 anos	1,36 (1,02 ; 1,82)	0,038
Tempo de IOT > 5 dias	2,26 (1,32 ; 3,89)	0,003
Reintubação	1,69 (1,03 ; 2,75)	0,037
Uso de BNM	1,41 (0,82 ; 2,4)	0,212
CAM-ICU positivo	1,40 (1,03 ; 1,91)	0,032

Valores significativos (p<0,05) \*Regressão Poisson robusta

**Legenda:** > = maior que; ≥ = maior ou igual a; RP = razão de prevalência; IC = intervalo de confiança; BNM = bloqueador neuromuscular; CAM-ICU = *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*; IOT = intubação orotraqueal

ou igual a 60 anos (p = 0,038) e a presença de *delirium* (p = 0,032) aumentaram a probabilidade de contra-indicação da alimentação por via oral na primeira avaliação em 40% e que a presença de reintubação aumentou essa probabilidade em 69% (p = 0,037), enquanto pacientes intubados por mais de 5 dias apresentaram duas vezes maior probabilidade dessa contra-indicação (p = 0,003) (Tabela 4).

## DISCUSSÃO

Neste estudo, o gênero masculino foi mais prevalente em ambos os grupos, concordando com outros estudos em pacientes pós-IOT<sup>(4,16)</sup>. Apesar de os estudos apresentarem tal resultado referente ao gênero, essa variável e sua influência na biomecânica da deglutição ainda é pouco explorada. Em relação à idade, o grupo com COVID-19 foi composto por pacientes mais jovens (50,78). Estudos demográficos realizados no Brasil e na China apresentam médias de idade de 47 a 51,8 anos em pacientes com COVID-19 hospitalizados<sup>(3,17)</sup>. Apesar de o grupo de pacientes do GE ser mais jovem, pôde-se observar piores marcadores de alteração na deglutição, o que pode ser atribuído à necessidade de IOT por tempo mais prolongado, maior necessidade de uso de BNM e maior tempo de uso de sedoanalgesia.

O valor do SAPS-3 foi maior nos pacientes sem COVID-19. Uma das justificativas para esse achado é a de que esses pacientes apresentaram maior idade e presença de comorbidades prévias, pontuando mais no índice aferido na admissão<sup>(17)</sup>.

Assim como nesta pesquisa, estudos epidemiológicos evidenciam que a maioria dos pacientes com COVID-19 internados em estado grave, com necessidade de VM, apresentava a obesidade como uma das comorbidades prévias<sup>(18,19)</sup>. De acordo com a literatura, a obesidade gera inflamação no organismo, resultando em alterações no metabolismo e na imunidade, que podem aumentar o estado inflamatório, agravando o quadro clínico no caso da COVID-19<sup>(20)</sup>.

O tempo médio de IOT em pacientes com COVID-19, relatado na literatura, varia de 7 a 16 dias<sup>(16,21)</sup>, sendo compatível com o resultado do presente estudo. No estudo de Lima et al.<sup>(8)</sup>, que comparou o perfil da deglutição de pacientes com e sem COVID-19, foi evidenciado maior tempo de IOT no grupo de pacientes com COVID-19. Apesar de os pacientes com COVID-19 terem permanecido, em média, dez dias em VM, a análise multivariada estabeleceu que cinco dias de IOT aumentam em duas vezes a probabilidade de contra-indicação de alimentação por via oral em pacientes intubados.

No presente estudo, verificou-se que o tempo de uso de BNM aumentou em 41% a probabilidade de contra-indicação de alimentação por via oral na primeira avaliação de pacientes com necessidade de IOT prolongada. Além disso, em pacientes com COVID-19 com manifestação grave da doença e longos períodos de IOT, o uso de altas concentrações de sedoanalgesia e BNM são frequentemente utilizados, aumentando o risco de desenvolvimento de *delirium* e fraqueza adquirida no CTI<sup>(21,22)</sup>. O uso de sedoanalgesia e BNM pode causar disfunção faríngea e altera a coordenação entre respiração e deglutição, o que interfere na proteção de vias aéreas e aumenta o risco de aspiração<sup>(23,24)</sup>.

A IOT prolongada pode alterar a força da tosse, em função da fraqueza muscular generalizada e redução das pressões inspiratórias e expiratórias logo após a extubação<sup>(25)</sup>. A tosse ineficaz aumenta o risco de aspiração laringotraqueal e a gravidade da DOF, já que a tosse é um mecanismo essencial para a proteção das vias aéreas inferiores<sup>(26)</sup>. Neste estudo, a tosse fraca foi mais prevalente nos pacientes com COVID-19.

Outro mecanismo que contribui para o aumento do risco de aspiração laringotraqueal e alteração de proteção de vias aéreas inferiores é a disfonia após extubação, que ocorre devido à posição do tubo orotraqueal entre as pregas vocais por tempo prolongado<sup>(4,6,27)</sup>. Nesta pesquisa, a disfonia foi presente na maioria dos pacientes com COVID-19 (81,8%). A maior ocorrência de disfonia no grupo com COVID-19 pode estar relacionada ao maior tempo de IOT e consequentes alterações laringeas<sup>(28)</sup>, bem como fraqueza muscular adquirida na UTI e possível alteração no fluxo aéreo por fraqueza da musculatura respiratória<sup>(25)</sup>. Outro estudo analisou o perfil da deglutição e da voz de pacientes com COVID-19 pós extubação e os autores encontraram disfonia em 66% dos pacientes, sendo que doenças respiratórias prévias se relacionaram com a pior qualidade vocal<sup>(29)</sup>.

A contra-indicação de alimentação por via oral foi mais prevalente no grupo dos pacientes com COVID-19, além da maior ocorrência de disfagia nos graus moderado e moderado a grave, sugerindo maior risco de aspiração laringotraqueal nesse grupo. No caso dos pacientes do GE que tiveram a via oral liberada, a maioria necessitou de adaptações e restrições de consistências, em razão da presença de disfagia. Outro estudo também encontrou resultados com maior contra-indicação de alimentação por via oral e restrição de consistências em pacientes com COVID-19<sup>(29)</sup>.

Apesar de a literatura já descrever a relação entre IOT prolongada e disfagia orofaríngea, foi possível perceber, a partir do presente estudo, que pacientes com COVID-19 apresentaram maior gravidade da disfagia (graus moderado, moderado a grave e grave), quando comparados a pacientes sem COVID-19. A gravidade e característica da disfagia orofaríngea de pacientes com COVID-19, além do tempo de IOT, também pode ter sido influenciada pelo caráter inflamatório da doença, outras comorbidades associadas e as múltiplas invasões que atravessam a estadia do paciente no CTI<sup>(16)</sup>. Tais fatores e suas influências na biomecânica da deglutição precisam ainda ser melhor explorados.

A quantidade de atendimentos fonoaudiológicos não variou entre os dois grupos, mas pacientes com contra-indicação de alimentação por via oral na primeira avaliação necessitaram de maior número de atendimentos fonoaudiológicos durante o processo de reabilitação hospitalar, por, possivelmente, apresentarem maior gravidade de disfagia. A terapia fonoaudiológica no paciente disfágico é planejada a partir dos resultados da avaliação clínica

da deglutição. O planejamento terapêutico abrange a escolha e combinação de exercícios e a determinação da duração e frequência dos atendimentos fonoaudiológicos, de acordo com as necessidades do paciente<sup>(30)</sup>.

O tempo de internação hospitalar também é um fator que influencia o processo de reintrodução da alimentação por via oral do paciente crítico. No presente estudo, ficou evidenciado, na análise bivariada, que a internação no CTI maior ou igual a 11 dias aumenta em duas vezes o risco de contra-indicação de alimentação por via oral na primeira avaliação, o que pode estar relacionado à maior gravidade clínica do paciente, com maior tempo de IOT e necessidade de uso de BNM e sedoanalgesia, resultando em maior risco de aspiração laringotraqueal<sup>(16,21)</sup>.

Como limitações do estudo, salientam-se o caráter e a discrepância do número amostral entre os grupos, que ocorreu em função do maior número de atendimentos a pacientes com COVID-19 durante o período da pesquisa. Além disso, a amostra dos pacientes sem COVID-19 foi mais heterogênea, com maior presença de critérios de exclusão. Destaca-se, ainda, a diferença de idade entre os grupos (pacientes do GE mais jovens do que os pacientes do GC), o que pode ter gerado viés de interpretação dos achados.

## CONCLUSÃO

Pacientes com COVID-19 apresentaram necessidade de maior tempo de intubação orotraqueal e, como provável consequência maior tempo de uso de sedoanalgesia e BNM, bem como maior tempo de internação hospitalar. Em relação aos marcadores de alterações na deglutição, evidenciou-se que pacientes com COVID-19 apresentaram piores desempenhos na avaliação clínica fonoaudiológica, com maior ocorrência de alteração nos mecanismos de proteção de vias aéreas, disфония e disfagia orofaríngea de grau moderado, moderado a grave e grave, além de maior ocorrência de contra-indicação de alimentação por via oral na primeira avaliação clínica da deglutição.

Em relação à contra-indicação da alimentação por via oral na primeira avaliação clínica da deglutição de pacientes com necessidade de IOT prolongada, evidenciou-se que pacientes com COVID-19 apresentaram 65% maior probabilidade dessa contra-indicação. Entretanto, faz-se necessário levar em consideração que, quando a COVID-19 foi ajustada com outras variáveis clínicas e demográficas, verificou-se que outros fatores, frequentemente observados em pacientes críticos com COVID-19, como idade maior que 60 anos, tempo de intubação por mais de cinco dias, necessidade de reintubação e a presença de *delirium*, demonstraram aumentar a probabilidade de contra-indicação de alimentação por da via oral na primeira avaliação clínica da deglutição da amostra estudada.

## AGRADECIMENTOS

À Diretoria de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (DIPE – HCPA), em especial à Vania Naomi Hirakata, por todo o apoio e tempo dedicado na análise estatística deste artigo

## REFERÊNCIAS

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). PMID:31986264.
- Zarefopoulos N, Lagadinou M, Karela A, Karantzogiannis G, Velissaris D. Intubation and mechanical ventilation of patients with COVID-19: what should we tell them? *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1). <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2020.1296>. PMID:32268719.
- Rommel N, Hamdy S. Oropharyngeal dysphagia: manifestations and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):49-59. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.199>. PMID:26627547.
- Sassi FC, Medeiros GCD, Zambon LS, Zilberstein B, Andrade CRFD. Avaliação e classificação da disfagia pós-extubação em pacientes críticos. *Rev Col Bras Cir*. 2018;45(3):45. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-6991e-20181687>.
- Frajkova Z, Tedla M, Tedlova E, Suchankova M, Geneid A. Postintubation dysphagia during COVID-19 outbreak-contemporary review. *Dysphagia*. 2020;35(4):549-57. <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-020-10139-6>. PMID:32468193.
- Gemma M, Pasin L, Oriani A, Agostoni M, Palonta F, Ramella B, et al. Swallowing impairment during propofol target-controlled infusion. *Anesth Analg*. 2016;122(1):48-54. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000796>. PMID:26049781.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0). PMID:32622375.
- Lima MS, Sassi FC, Medeiros GC, Ritto AP, Andrade CRFD. Preliminary results of a clinical study to evaluate the performance and safety of swallowing in critical patients with COVID-19. *Clinics (São Paulo)*. 2020;75:e2021. <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2020/e2021>. PMID:32555948.
- Mohan R, Mohapatra B. Shedding light on dysphagia associated with COVID-19: the what and why. *OTO open*. 2020;4(2):2473974X20934770. <http://dx.doi.org/10.1177/2473974X20934770>.
- Ajemian MS, Nirmu GB, Anderson MT, Zirlen DM, Kwasnik EM. Routine fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing following prolonged intubation: implications for management. *Arch Surg*. 2001;136(4):434-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.136.4.434>. PMID:11296115.
- WHO: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000.
- Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67. [http://dx.doi.org/10.1016/S0095-4543\(21\)00452-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0095-4543(21)00452-8). PMID:8197257.
- Mangilli LD, Moraes DPD, Medeiros GCD. Protocolo de avaliação fonoaudiológica preliminar (PAP). In: Andrade CRF, Limongi SCO. *Disfagia: prática baseada em evidências*. São Paulo: Sarvier; 2012. p. 45-61.
- Padovani AR, Moraes DPD, Mangilli LD, Andrade CRFD. Protocolo de Avaliação Fonoaudiológica do Risco para Disfagia (PARD). In: Andrade CRF, Limongi SCO. *Disfagia: prática baseada em evidências*. São Paulo: Sarvier; 2012. p. 62-73.
- Behlau M, Madazio G, Feijó D, Pontes P. Avaliação da voz. In: Behlau M. *Voz: o livro do especialista*. Vol. 1. Rio de Janeiro: Thieme Revinte; 2001. p. 85-246.

16. Glotta A, Galli A, Biggiogero M, Bona G, Saporito A, Mauri R, et al. Dysphagic disorder in a cohort of COVID-19 patients: evaluation and evolution. 2021. medRxiv. 1-19. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.20.21258947>.
17. Silva JM Jr, Malbouisson LMS, Nuevo HL, Barbosa LGT, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60:20-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094\(10\)70003-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094(10)70003-9).
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7). PMID:32007143.
19. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-9. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22831>. PMID:32271993.
20. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E105-9. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00198.2020>. PMID:32459524.
21. Steimback PW, Ribeiro PF, Pugliese JG, Pottes R. COVID-19: aspectos no cuidado do paciente crítico. *Pulmão*. 2020;29(1):12-6.
22. Vieira F, Bordignon J, Linartevichi VF. Análise comparativa do consumo de sedativos durante o internamento em UTI COVID-19. *Res, Soc Dev*. 2021;10(13):e416101321371. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i13.21371>.
23. Hårdemark Cedborg AI, Sundman E, Bodén K, Hedström HW, Kuylenstierna R, Ekberg O, et al. Effects of morphine and midazolam on pharyngeal function, airway protection, and coordination of breathing and swallowing in healthy adults. *Anesthesiology*. 2015;122(6):1253-67. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000000657>. PMID:25853450.
24. Cedborg AIH, Sundman E, Bodén K, Hedström HW, Kuylenstierna R, Ekberg O, et al. Pharyngeal function and breathing pattern during partial neuromuscular block in the elderly: effects on airway protection. *Anesthesiology*. 2014;120(2):312-25. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000000043>. PMID:24162461.
25. de Araujo Alves CO, Renault JA, Soares PR, da Silva RAD. Fatores de risco associados com falha de extubação em uma unidade de terapia intensiva de trauma. *ASSOBRAFIR Ciênc*. 2021;12:e43313. <http://dx.doi.org/10.47066/2177-9333.AC.2020.0020>.
26. Hammond CAS, Goldstein LB. Cough and aspiration of food and liquids due to oral-pharyngeal dysphagia: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1, Suppl):154S-68S. [http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1\\_suppl.154S](http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.154S). PMID:16428705.
27. Naunheim MR, Zhou AS, Puka E, Franco RA Jr, Carroll TL, Teng SE, et al. Laryngeal complications of COVID-19. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020;5(6):1117-24. <http://dx.doi.org/10.1002/lio2.484>. PMID:33364402.
28. Yamanaka H, Hayashi Y, Watanabe Y, Uematu H, Mashimo T. Prolonged hoarseness and arytenoid cartilage dislocation after tracheal intubation. *Br J Anaesth*. 2009;103(3):452-5. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aep169>. PMID:19556269.
29. Regan J, Walshe M, Lavan S, Horan E, Gillivan-Murphy P, Healy A, et al. Post-extubation dysphagia and dysphonia amongst adults with COVID-19 in the Republic of Ireland: a prospective multi-site observational cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2021 Nov;46(6):1290-99. <http://dx.doi.org/10.1111/coa.13832>. PMID: 34197688.
30. Krekeler BN, Rowe LM, Connor NP. Dose in exercise-based dysphagia therapies: a scoping review. *Dysphagia*. 2021 Feb;36(1):1-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-020-10104-3>. PMID: 7483259.