



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Marília

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS – CAMPUS MARÍLIA, SP

**PARÂMETROS ACÚSTICOS DE VOZ EM PACIENTES COM IRA: UMA
ANÁLISE DE BIOMARCADORES**

Leisi Silva Sossolote

MARÍLIA

2026

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS – CAMPUS MARÍLIA, SP**

**PARÂMETROS ACÚSTICOS DE VOZ EM PACIENTES COM IRA: UMA
ANÁLISE DE BIOMARCADORES**

Tese de Doutorado apresentada à banca avaliadora para a Defesa no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Comunicação Humana da Universidade Estadual Paulista, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde e Comunicação Humana pela Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Marília.

Área de Concentração: Ciências da Saúde e Comunicação Humana.

Orientador (a): Prof^a Dr^a Larissa Cristina Berti

MARÍLIA

2026

S715p

Sossolote, Leisi Silva

Parâmetros acústicos de voz em pacientes com IRA: :
uma análise de biomarcadores / Leisi Silva Sossolote. --
Marília, 2026

110 f. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília
Orientadora: Larissa Cristina Berti

1. Acústica. 2. Insuficiência Respiratória. 3. Voz. I.
Título.

Leisi Silva Sossolote

**PARÂMETROS ACÚSTICOS DE VOZ EM PACIENTES COM IRA: UMA
ANÁLISE DE BIOMARCADORES**

Tese de Doutorado apresentada à banca avaliadora para a Defesa no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Comunicação Humana da Universidade Estadual Paulista, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde e Comunicação Humana pela Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Marília.

Área de Concentração: Ciências da
Saúde e Comunicação Humana.

Banca Examinadora

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Larissa Cristina Berti

UNESP – Câmpus de Marília

2º Examinador:

Prof^a Dr^a Luciana Pinato

UNESP – Campus Marília

3º Examinador:

Profª Drª Eliana Maria Gradim Fabbron

UNESP – Campus Marília

4º Examinador:

Profª Dr Marcus Vinícius Moreira Martins

USP – Universidade de São Paulo

Marília, 31 de março, de 2026.

“Anyway the wind blows”

Freddie Mercury

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus, a quem carinhosamente eu me refiro a Pai, pelo dom da vida e por me permitir alcançar os sonhos que eu guardo no meu coração.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), registro meu agradecimento pelo apoio institucional destinado aos programas de pós-graduação e pelo papel fundamental que exerce no fortalecimento da ciência e da formação de pesquisadores no Brasil. O investimento contínuo em pesquisa e qualificação acadêmica foi essencial para a realização deste trabalho.

À minha orientadora, Dra. Larissa Berti, expresso minha profunda e genuína admiração e gratidão. Sua orientação foi marcada por generosidade intelectual, rigor científico e sensibilidade humana. Ao longo desta trajetória, encontrei não apenas uma orientadora dedicada, mas também uma referência acadêmica e pessoal que me ensinou, pelo exemplo, que a ciência se constrói com compromisso, escuta e sensibilidade. Obrigada pela paciência com a qual me ensinou. Tenho um prazer enorme em ter tido uma grande mentora nessa (difícil) caminhada.

Ao Dr. Marcelo Finger, agradeço pela acolhida acadêmica e pela oportunidade de integrar o grupo SPIRA. Sua disponibilidade e incentivo foram fundamentais para o desenvolvimento deste percurso científico, possibilitando o acesso a um ambiente de pesquisa colaborativo e estimulante, que contribuiu significativamente para a realização desta tese.

Aos pacientes que participaram deste estudo, manifesto minha mais sincera gratidão. Em meio às circunstâncias difíceis impostas pela pandemia de COVID-19, aceitaram contribuir com a pesquisa e permitiram que suas vozes fossem registradas em um momento de grande vulnerabilidade. Cada gravação representou mais do que um dado científico: refletiu histórias, experiências e trajetórias singulares. A contribuição de cada participante foi indispensável para a construção deste conhecimento, e meu respeito e reconhecimento permanecem.

Gratidão eterna à minha família: meu pai Aparecido, minha mãe Sônia, minha irmã Ana Paula e ao meu amado sobrinho Francisco. Obrigada por serem a força

necessária em cada abraço, palavra, sorriso e silêncio. Gratidão por tornarem esta construção mais leve. Vocês sem dúvida, são a melhor parte de mim.

Ao Hospital Beneficente Unimar, que gentilmente abriu suas portas para que pudéssemos realizar nossa coleta de dados. A este centro de referência em saúde na cidade de Marília que apoia com muito prazer as iniciativas de ensino e pesquisa. Aproveito a oportunidade para estender este agradecimento aos demais centros de coleta, os quais gentilmente também acolheram a todos os pesquisadores do grupo SPIRA.

À Unimed Marília, em especial à diretoria – Dr Cláudio Rubira, Dr Cleber Baldelin e Dr Ruy Okaji - os quais sempre me apoiaram para a busca de conhecimento e crescimento profissional e acadêmico. Agradeço também a minha equipe: Livia, Cinthia, Lenin, Thainá, Franciele, Kleber, Bruna, Raiane, Silvana, Bruno, Jéssica, Bia, Thaís e tantos outros que algumas laudas não seriam suficientes para descrever. Vocês foram meu suporte. Muito grata em ter pessoas tão incríveis cuidando dos nossos pacientes.

Às minhas queridas amigas: Tatiane Almeida, Carolina Shicata e Júlia Moura, obrigada por estarem comigo nesta caminhada chamada vida. Por serem meu apoio diário e por nunca me deixarem desistir de crescer.

À UNESP Marília, onde fui muito feliz e acolhida, durante toda esta longa e linda caminhada. Gratidão por cada ensinamento adquirido neste lugar tão querido. Espero voltar muitas vezes.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01: Diferenças entre os valores de F0 de acordo com o sexo e com o desfecho.....	66
Gráfico 02: Diferenças entre os valores de SDF0 de acordo com o sexo e com o desfecho.....	67
Gráfico 03: Diferenças entre os valores de jitter de acordo com o sexo e com o desfecho.....	68
Gráfico 04: Diferenças entre os valores de shimmer de acordo com o sexo e com o desfecho.....	69
Gráfico 05: Diferenças entre os valores de HNR de acordo com o sexo e com o desfecho.....	70
Gráfico 06: Diferenças entre o número de dias de internação de acordo com o sexo e com o desfecho.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização dos participantes	59
Tabela 2: Valores médios e seus respectivos desvio-padrão dos parâmetros acústicos da voz e número de dias de internação.....	65
Tabela 3: Correlação entre o desfecho e os parâmetros acústicos e dias de internação.....	72
Tabela 4: Resultados encontrados no modelo <i>backward</i> em todas as etapas.....	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Análise acústica da vogal sustentada /a/, através do <i>software Praat</i>	62
Figura 2 – Análise de trecho da vogal sustentada /a/ e geração de relatório de voz.....	62
Figura 3 – Relatório de análise de voz.....	63

LISTA DE SIGLAS

Aa – Alvéolo-arterial

AECC - Conferência de Consenso Americano-Europeu

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

BEST - *Biomarkers, Endpoints, and Other Tools*

BIPAP - Bilevel Positive Airway Pressure

BLUE - Bedside Lung Ultrasound in Emergency

BP – Beneficência Portuguesa

CID – Código Internacional de Doenças

CNAF – Cateter Nasal de Alto Fluxo

CO₂ – Dióxido de Carbono

COVID-19 - Doença Coronavírus de 2019

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

CPK - creatina fosfoquinase

CVF – Capacidade Vital Forçada

DM – Diabetes Mellitus

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DRGE - Doença do Refluxo Gastroesofágico

ECRs – Ensaio Clínicos Randomizados

ECG – Escala de Coma de *Glasgow*

EP – Embolia Pulmonar

ESV – Escala de Sintomas Vocais

FC – Fibrose Cística

FC – Frequência Cardíaca

FR – Frequência Respiratória

F0 – Frequência Fundamental

FDA - *Food and Drugs Administration*

FiO₂ – Fração Inspirada de Oxigênio

GA – Gasometria Arterial

GC – Grupo Controle

HBU – Hospital Beneficente Unimar

HCO_3^- - Bicarbonato

HNR - razão harmônico-ruído

IC – Insuficiência Cardíaca

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

IL-6 - *Interleukin-6*

IR – Insuficiência Respiratória

IRA – Insuficiência Respiratória Aguda

IRHA – Insuficiência Respiratória Hipoxêmica

JPA – Julgamento Perceptivo Auditivo

LAAC - Laboratório de Análise Articulatória e Acústica

LDH - desidrogenase láctica

LUNG SAFE - *Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure*

MFCC - *Mel-Frequency Cepstral Coefficient*

NIH - *National Institutes of Health*

PaCO_2 – Pressão arterial de gás carbônico

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PaO_2 – Pressão Parcial de Oxigênio

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PCO_2 – Pressão Parcial de CO_2

PCR – Proteína C reativa

PEEP - Pressão Expiratória Final Positiva

PETCO₂ - CO_2 expirado no final da expiração

pH – Potencial de Hidrogênio

PLAPS - *posterolateral alveolar and/or pleural syndrome*

QSSV - Questionário de Sintomas de Saúde Vocal

RRVB - *Respiratory-Responsive Vocal Biomarker*

SDF0 – Desvio Padrão da Frequência Fundamental

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*

SP-D - *Surfactant Protein D*

SPIRA - Sistema de Detecção Precoce de Insuficiência Respiratória por meio de Análise de Áudio

SPIRA-BM - Biomarcadores para Condições Respiratórias em Dispositivos Móveis por Análise de Áudio via Inteligência Artificial

SpO₂ – Saturação Periférica de Oxigênio

Srage - *soluble Receptor for Advanced Glycation End Products*

TCLE – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TMF – Tempo Máximo de Fonação

TSH – Hormônio Tireoestimulante

UNESP - Universidade Estadual Paulista

USP – Universidade de São Paulo

UTIs – Unidades de Terapia Intensiva

V/Q – Ventilação-perfusão

VNI – Ventilação Não Invasiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. Insuficiência respiratória e Produção da voz	25
2.1 Insuficiência respiratória aguda.....	25
2.2 Produção da voz	35
2.3 Relação entre insuficiência respiratória e produção da voz	39
3. Biomarcadores	47
3.1 Definição, caracterização e identificação	47
3.2 Biomarcadores na identificação/controle da Insuficiência respiratória.....	50
3.3 Biomarcadores da voz para a detecção da insuficiência respiratória	53
4. OBJETIVOS E HIPÓTESE.....	57
5. METODOLOGIA	58
5.1 Aspectos éticos	58
5.2 Amostra	58
5.3 Procedimentos para a coleta de dados	59
6. RESULTADOS	65
6.1 Análise acústica da voz	65
6.2 Análise de correlação	72
6.3 Parâmetros preditivos para insuficiência respiratória.....	73
7. DISCUSSÃO	75
8. CONCLUSÃO	101
Referências.....	102

RESUMO

A insuficiência respiratória aguda (IRA) refere-se ao funcionamento inadequado de componentes respiratórios, que resulta em uma troca gasosa insuficiente e afeta diretamente o processo de produção de fala, que engloba o processo fonatório, o qual é dependente de uma adequada pressão subglótica. O sistema respiratório fornece substrato para a produção da voz, uma vez que o ar expirado, resultante da contração pulmonar e pressão alveolar, promove vibração das cordas vocais, produzindo um som complexo. Assim, se há prejuízo de funcionamento do sistema respiratório, supõe-se que existe prejuízo na produção da voz. **Objetivos:** i) comparar as medidas acústicas de voz e o número de dias de internação entre pacientes com IRA, que evoluíram para alta hospitalar ou óbito; ii) verificar a associação entre as medidas acústicas, os dias de internação e o desfecho clínico; e iii) avaliar o potencial das medidas acústicas da voz e dos dias de internação como preditores do agravamento da IRA. Hipotetizou-se que haveria diferença nos parâmetros acústicos de voz e número de dias de internação em função do desfecho clínico (óbito vs alta), que parâmetros acústicos da voz e número de dias de internação poderiam se correlacionar ao desfecho clínico e, por fim, que medidas acústicas da voz e número de dias de internação poderiam servir como biomarcadores para exacerbação da IR. **Método:** A pesquisa foi submetida e aprovada pelo CAAE: 30918120.0.0000.0068. Participaram da pesquisa 93 pacientes internados por IRA. O grupo de pacientes foi dividido de acordo com o agravamento da IR, classificado *a posteriori* de acordo com o desfecho clínico (alta vs óbito). Durante o período de internação, foram coletados dados demográficos e amostras de voz desses pacientes com o uso do gravador do celular, por meio do software do SPIRA. Após as gravações, todos os arquivos foram analisados acusticamente, com o uso do *software* PRAAT. Os parâmetros acústicos adotados na análise foram: F0, SDF0, jitter, shimmer e HNR. **Resultados:** Em relação aos sujeitos, 10 foram alocados no grupo óbito, sendo 04 mulheres e 06 homens e 83, no grupo alta, onde 47 eram mulheres e 36 homens. Uma série de ANOVAS fatoriais foram feitas para comparar parâmetros acústicos e dias de internação em função do desfecho clínico e sexo. Observou-se diferença significativa relacionada ao sexo e desfecho clínico para F0, SDF0 e número de dias de internação. Os parâmetros de jitter, shimmer e HNR diferenciaram o desfecho clínico, independentemente do sexo. Para a análise de correlação, utilizou-se o teste de *Spearman*, evidenciando que SDF0, jitter e HNR demonstram correlação significativa com o agravamento da IR. Em relação à análise preditiva, utilizou-se análise

de regressão logística binária, pelo método de *backward stepwise*, no qual o SDF0 demonstrou ser preditor do desfecho clínico. **Conclusão:** Parâmetros acústicos e dias de internação diferenciam o desfecho clínico de pacientes com IRA. Parâmetros de voz que expressam instabilidade vocal como SDF0, jitter e HNR demonstraram correlação significativa com o agravamento da IR. E, por fim, a tese de que parâmetros acústicos da voz e número de dias de internação poderiam ser biomarcadores do agravamento da IRA foi corroborada parcialmente, a medida em que apenas o SDF0 se mostrou como um preditor para o risco de agravamento da IRA.

Palavras-chave: acústica; insuficiência respiratória; voz.

ABSTRACT

Acute respiratory failure (ARF) refers to the inadequate functioning of respiratory components, resulting in insufficient gas exchange and directly affecting speech production, including the phonatory process, which depends on adequate subglottic pressure. The respiratory system provides the substrate for voice production, since exhaled air, resulting from pulmonary contraction and alveolar pressure, promotes vocal fold vibration, producing a complex sound. Therefore, if there is impairment in the functioning of the respiratory system, it is assumed that there is also impairment in voice production. **Objectives:** i) to compare acoustic voice measures and length of hospital stay between patients with ARF who progressed to hospital discharge or death; ii) to verify the association between acoustic measures, length of hospitalization, and clinical outcome; and iii) to evaluate the potential of acoustic voice measures and length of hospitalization as predictors of ARF worsening. It was hypothesized that there would be differences in acoustic voice parameters and length of hospitalization according to clinical outcome (death vs discharge), that acoustic voice parameters and length of hospitalization could correlate with clinical outcome, and finally, that acoustic voice measures and length of hospitalization could serve as biomarkers for ARF exacerbation. **Method:** The study was submitted to and approved by CAAE: 30918120.0.0000.0068. Ninety-three patients hospitalized due to ARF participated in the study. Patients were divided according to ARF worsening, classified a posteriori based on clinical outcome (discharge vs death). During hospitalization, demographic data and voice samples were collected using a smartphone recorder through the SPIRA software. After recording, all files were acoustically analyzed using the PRAAT software. The acoustic parameters adopted in the analysis were: F0, SDF0, jitter, shimmer, and HNR. **Results:** Regarding the participants, 10 were allocated to the death group, including 4 women and 6 men, and 83 to the discharge group, including 47 women and 36 men. A series of factorial ANOVAs were performed to compare acoustic parameters and length of hospitalization according to clinical outcome and sex. Significant differences related to sex and clinical outcome were observed for F0, SDF0, and length of hospitalization. Jitter, shimmer, and HNR differentiated clinical outcome regardless of sex. For correlation analysis, Spearman's test was used, showing that SDF0, jitter, and HNR demonstrated significant correlation with ARF worsening. Regarding predictive analysis, binary logistic regression using the backward stepwise method was performed, in which SDF0 proved to be a

predictor of clinical outcome. Conclusion: Acoustic parameters and length of hospitalization differentiate the clinical outcome of patients with ARF. Voice parameters expressing vocal instability, such as SDF0, jitter, and HNR, demonstrated significant correlation with ARF worsening. Finally, the hypothesis that acoustic voice parameters and length of hospitalization could be biomarkers of ARF worsening was partially corroborated, insofar as only SDF0 proved to be a predictor of the risk of ARF worsening.

Keywords: acoustics; respiratory insufficiency; voice.

1. INTRODUÇÃO

A utilização de biomarcadores tem se consolidado como uma estratégia promissora para monitorar processos fisiopatológicos de forma objetiva e não invasiva (MORAES; FERREIRA; MONTE, 2025). No campo da saúde digital, os biomarcadores vocais ganham destaque por captarem, a partir da voz, alterações sutis relacionadas ao funcionamento de sistemas respiratórios, neurológicos e cardiovasculares (FAGHERAZZI *et al.*, 2021).

A voz expressa um conjunto complexo de características acústicas sensíveis a modificações anatômicas, neuromotoras e fisiológicas, o que a torna um meio potencialmente robusto para detecção e acompanhamento de doenças (FAGHERAZZI *et al.*, 2021). Sara *et al.*, (2023) enfatizam que o uso de voz como biomarcador alia acessibilidade, baixo custo e possibilidade de monitoramento remoto, ampliando a capacidade de vigilância clínica em diferentes contextos, como na prática assistencial, fornecendo informações complementares para auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisões sobre a detecção, progressão e tratamento de doenças, quanto na pesquisa, oferecendo desfechos substitutos úteis para ensaios clínicos.

No âmbito das doenças respiratórias, a voz mostra especial potencial como indicador digital de alterações associadas ao comprometimento do trato respiratório (TRACEY *et al.*, 2022). Tracey *et al.* (2022), ao investigarem indivíduos com sintomas de doenças respiratórias agudas, demonstraram que métricas acústicas como jitter (definido como variação ciclo a ciclo da F0, indicando instabilidades na periodicidade da vibração glótica) (BEHLAU, 2001), shimmer (variabilidade na amplitude dos ciclos de vibração, estando relacionado à irregularidade na força de fechamento glótico e ao controle aerodinâmico subglótico) (BROCKMANN *et al.*, 2011), frequência fundamental (F0) (refere-se à taxa de vibração das pregas vocais durante o ciclo fonatório e está relacionada à percepção do pitch ou altura vocal) (LI *et al.*, 2021), e medidas espectrais se alteram significativamente ao longo do processo de recuperação clínica. Os autores observaram que essas mudanças nas medidas acústicas da voz se correlacionam com a melhora dos sintomas autorreferidos, sugerindo que a voz pode refletir a resolução de processos inflamatórios e congestivos (TRACEY *et al.*, 2022). Fagherazzi *et al.* (2021) reforçam

essa perspectiva ao destacar que condições que afetam pulmões, laringe e trato vocal, como infecções respiratórias, edema e padrões ventilatórios anormais, deixam marcas acústicas detectáveis por aprendizado de máquina.

Dessa forma, o conjunto das evidências apresentadas por Tracey *et al.*, (2022), Sara *et al.*, (2023) e Fagherazzi *et al.*, (2021) apontam que biomarcadores vocais constituem uma ferramenta emergente e promissora para avaliação da insuficiência respiratória e de outras condições respiratórias agudas. A possibilidade de captar mudanças fisiológicas através da voz amplia as estratégias de monitoramento remoto, oferecendo alternativas complementares a métodos tradicionais e contribuindo para diagnósticos mais precoces, acompanhamento contínuo e melhor compreensão dos trajetos clínicos de pacientes com disfunção respiratória (TRACEY *et al.*, 2022; SARA *et al.*, 2023; FAGHERAZZI *et al.*, 2021).

O sistema respiratório desempenha papel fundamental na produção da voz, pois é responsável por gerar o fluxo e a pressão do ar necessários para o acionamento das pregas vocais. A pressão subglótica, produzida pela expiração controlada, constitui a força motriz que permite a vibração regular das pregas vocais e sustenta a emissão vocal. Assim, qualquer redução na capacidade pulmonar, na eficiência ventilatória ou na coordenação respiratória compromete diretamente a estabilidade, a intensidade e a qualidade do som produzido (BARBOZA, 2025; ALUISIO *et al.*, 2022). A respiração não apenas fornece o suporte aerodinâmico para a fonação, mas também integra o ajuste respiratório-laríngeo necessário para a precisão articulatória e prosódica (BARBOZA, 2025; ALUISIO *et al.*, 2022).

Diante do exposto, fica claro que as doenças respiratórias têm potencial significativo para alterar a produção vocal (BARBOZA, 2025). Condições que comprometem o fluxo aéreo como Insuficiência Respiratória (IR), infecções pulmonares e processos inflamatórios, reduzem a pressão subglótica e dificultam o controle do ar expirado, levando a instabilidades acústicas, fadiga vocal, redução na intensidade e fragmentação da fala (ALUISIO *et al.*, 2022).

A IR constitui uma das principais causas de admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) e representa importante marcador de gravidade clínica. A literatura demonstra que a compreensão de sua severidade é essencial não apenas para avaliar o

risco imediato, mas também para antecipar a progressão para quadros mais complexos (FLAATTEN *et al.*, 2003). Flaatten *et al.*, (2003) evidenciaram que, embora a IR aguda isolada apresente mortalidade relativamente menor, o prognóstico tende a se agravar de maneira significativa quando há falência associada de outros sistemas orgânicos, ressaltando que os desfechos são fortemente influenciados pela instalação de disfunção multissistêmica (FLAATTEN *et al.*, 2003). Em paralelo, estudos mais recentes, como o de Santos *et al.*, (2020), demonstram que a própria intensidade da hipoxemia, mensurada por meio da relação Pressão parcial de Oxigênio (PaO_2) sobre Fração Inspirada de Oxigênio (FiO_2) PaO_2/FiO_2 , atua como preditor independente de mortalidade hospitalar, indicando que a severidade da insuficiência respiratória, mesmo na ausência inicial de falência de outros órgãos, já constitui um importante marcador prognóstico (SANTUS *et al.*, 2020). Nesse contexto, torna-se fundamental reconhecer a magnitude da deterioração respiratória quanto sua interação com a disfunção sistêmica (FLAATTEN *et al.*, 2003; SANTUS *et al.*, 2020).

Há vários estudos na literatura que procuraram investigar de que modo alterações no sistema respiratório poderiam se relacionar com a produção de voz (BAUSER *et al.*, 2025; BERTI *et al.*, 2025; WEGLARZ *et al.*, 2025; FELTRIN *et al.*, 2024; GUETHS, 2024; BERTI *et al.*, 2023; ASIAEE *et al.*, 2022; HASSAN *et al.*, 2018; HAMDAM *et al.*, 2017; LOURENÇO, COSTA, FILHO, 2014; DOGAN *et al.*, 2007). Os estudos citados acima demonstram que alterações – diretas ou indiretas – ao sistema respiratório são capazes de alterar parâmetros vocais. O prejuízo vocal foi analisado por aumento de valores dos parâmetros de voz como jitter, shimmer e variabilidade da frequência fundamental, na maioria dos estudos (BAUSER *et al.*, 2025; BERTI *et al.*, 2025; WEGLARZ *et al.*, 2025; FELTRIN *et al.*, 2024; GUETHS, 2024; BERTI *et al.*, 2023; ASIAEE *et al.*, 2022; HASSAN *et al.*, 2018; HAMDAM *et al.*, 2017; LOURENÇO, COSTA, FILHO, 2014; DOGAN *et al.*, 2007).

Ainda que os estudos tragam dados sólidos sobre a relação entre disfunções respiratórias e a voz, há lacunas que devem ser ressaltadas: nenhum destes estudos exploram a relação das alterações de voz com o desfecho clínico. Embora exista uma vasta literatura que mostre a relação da voz com patologias pulmonares diretas e indiretas, nenhum estudo investiga esta possível correlação, explorando os parâmetros acústicos como possíveis biomarcadores (BAUSER *et al.*, 2025; BERTI *et al.*, 2025; WEGLARZ *et al.*, 2025; FELTRIN *et al.*, 2024; GUETHS, 2024; BERTI *et al.*, 2023; ASIAEE *et al.*,

2022; HASSAN *et al.*, 2018; HAMDAM *et al.*, 2017; LOURENÇO, COSTA, FILHO, 2014; DOGAN *et al.*, 2007).

Desse modo, os objetivos da presente tese são: i) comparar as medidas acústicas de voz e o número de dias de internação entre pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA) que evoluíram para alta hospitalar ou óbito; ii) verificar a associação entre as medidas acústicas, os dias de internação e o desfecho clínico; e iii) avaliar o potencial das medidas acústicas da voz e dos dias de internação como preditores do agravamento da IRA.

Assumindo que quanto maior o prejuízo respiratório, maior o dano ao sistema fonatório (KAUR *et al.*, 2023), as hipóteses foram assim definidas: H1. Pacientes que evoluem para óbito apresentarão diferenças significativas nas medidas acústicas de voz e no número de dias de internação quando comparados aos pacientes que evoluem para alta hospitalar. H2. As medidas acústicas da voz e o número de dias de internação estarão associados ao desfecho clínico (alta ou óbito). H3. As medidas acústicas da voz, isoladamente ou em conjunto com o tempo de internação, terão potencial preditivo para indicar a gravidade da insuficiência respiratória aguda.

A presente pesquisa faz parte de um projeto maior denominado SPIRA-BM: Biomarcadores para Condições Respiratórias em Dispositivos Móveis por Análise de Áudio via Inteligência Artificial (processo Fapesp 2023/00488-5), coordenado pelo prof. Dr. Marcelo Finger do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (USP). O objetivo geral desse projeto maior é o desenvolvimento de conhecimento teórico, técnico e tecnológico sobre biomarcadores de condições respiratórias, cuja aplicação seja prática, barata e viável para a população brasileira. Utilizando técnicas de aprendizado de máquina, inteligência artificial e análise de áudio. O objetivo específico é o de investigar biomarcadores de áudio para condições respiratórias como insuficiência respiratória, efeitos do tabagismo, e asma grave.

A contribuição deste estudo no interior deste projeto temático é o fornecer informações sobre quais parâmetros acústicos da voz podem ser testados como biomarcadores para o agravamento da IR, a partir da comparação e correlação de medidas de voz, especificamente na população portadora de IR de pacientes internados. Ademais, buscaremos responder se os parâmetros acústicos da voz e tempo de internação podem servir como biomarcadores para gravidade da IRA.

A presente tese está estruturada da seguinte forma: no primeiro capítulo, subdividido em três seções, abordaremos com mais detalhes a IR, explanando sobre sua definição, causas e tipos; a produção da voz (quais estruturas orgânicas são necessárias e como a pressão e o fluxo de ar expirado pelos pulmões colaboram para o processo de fonação); além dos estudos que abordam a relação entre IR e produção de voz.

No segundo capítulo trazemos uma explicação sobre biomarcadores, definindo o termo e explicando como seu uso pode ser empregado na medicina atual. Também apresentaremos a possibilidade de como parâmetros acústicos da voz podem ser utilizados como biomarcadores para disfunção respiratória. Explicaremos, também neste capítulo, quais são os parâmetros acústicos mais usuais para a avaliação da voz.

Na sequência, apresentaremos nossos objetivos e hipóteses; seguidos da apresentação da metodologia, resultados, discussão e das considerações finais, com destaque para a conclusão.

2. INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA E PRODUÇÃO DA VOZ

2.1 Insuficiência respiratória aguda

A IRA é caracterizada por hipoxemia de início súbito e progressivo, desenvolvendo-se em horas, dias ou até semanas, e pode ser causada por diversas doenças respiratórias, cardiovasculares ou sistêmicas, afetando inclusive indivíduos previamente saudáveis. Dentre suas causas, destaca-se a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), condição resultante de lesões pulmonares não cardiogênicas, como infecção grave, sepse, choque, trauma e queimaduras, que provocam edema pulmonar difuso e falência respiratória hipóxica (FUJISHIMA, 2023).

Desde a definição inicial da SDRA pela Conferência de Consenso Americano-Europeu (AECC) em realizada por Bernard *et al.*, (1994), estudos mostraram que as taxas de mortalidade variaram de 35% a 45%, com pouca mudança ao longo dos anos até meados de 2006. Um estudo de revisão sistemática com meta-análise demonstrou que, tanto em estudos observacionais quanto em Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), a mortalidade permaneceu relativamente estática nesse período (SADANA *et al.*, 2022).

A partir de 2012, com a introdução da definição de Berlim, houve uma atualização nos critérios diagnósticos da SDRA - o termo Lesão Pulmonar Aguda foi eliminado e estabeleceu-se três categorias de gravidade da síndrome com base na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sob a Pressão Expiratória Final Positiva (PEEP) ≥ 5 cmH₂O. A nova definição também introduziu critérios radiológicos mais específicos, exigindo opacidades bilaterais não explicadas por outras causas. Além disso, delimitou o início dos sintomas a até uma semana do evento desencadeante e reforçou a necessidade de excluir edema cardiogênico por avaliação clínica ou ecocardiográfica. Essas mudanças tornaram o diagnóstico mais padronizado e reprodutível (BERNARD *et al.*, 1994; RANIERI *et al.*, 2012). Nos anos seguintes, foram conduzidos diversos ECRs avaliando intervenções terapêuticas, ainda com impacto limitado na redução significativa da mortalidade (SADANA *et al.*, 2022).

O cenário mudou drasticamente com o surgimento da pandemia da Doença Coronavírus de 2019 (COVID-19) em 2020, que se tornou uma das principais causas de IRA no mundo. Pela primeira vez em décadas, um único agente viral - o SARS-CoV-2 - gerou um número sem precedentes de casos graves de insuficiência respiratória, sobrecarregando os sistemas de saúde globalmente. A partir daí as diretrizes de manejo

da IRA precisou ser adaptada para o contexto da COVID-19, mantendo, no entanto, os princípios fisiopatológicos e terapêuticos gerais (FUJISHIMA, 2023).

Com o uso crescente de ensaios moleculares, a detecção de patógenos virais em adultos com doenças respiratórias críticas se tornou mais comum, com prevalência variando de 17% a 53% conforme o tipo de amostra, técnica de detecção e tempo de evolução da doença (MOKRANI; TIMSIT, 2025).

Atualmente, a IRA, especialmente na forma hipoxêmica (IRHA), permanece como uma das principais causas de internação hospitalar, admissão em UTIs e mortalidade global. A SDRA representa cerca de 10% das admissões em UTIs, sendo uma das manifestações mais graves da IRA. Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, a mortalidade ainda é significativa, refletindo a complexidade clínica e a diversidade etiológica da síndrome (WANG et al., 2021; SADANA et al., 2022).

A IR é uma condição clínica caracterizada pela falha do sistema respiratório em manter a oxigenação adequada do sangue ou em eliminar adequadamente o dióxido de carbono (CO_2), levando a distúrbios nas trocas gasosas pulmonares (MARINI; WHEELER, 2019). A IR configura-se como uma condição clínica complexa, podendo resultar de disfunção em qualquer componente do sistema respiratório. Tal sistema compreende as vias aéreas superiores e inferiores, os sistemas nervosos central e periférico, bem como a parede torácica e os músculos envolvidos na respiração (ROMERO-DAPUETO *et al.*, 2015).

Considera-se IR qualquer condição clínica que resulte da incapacidade de o sistema respiratório assegurar uma ou as duas funções de trocas gasosas — oxigenação adequada e remoção do CO_2 do sangue venoso misto. Com base nesses princípios, a IR pode ser definida como a condição clínica na qual o sistema respiratório não consegue manter os valores da PaO_2 e/ou da pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2) dentro dos limites da normalidade, para determinada demanda metabólica. Foram estabelecidos, para sua caracterização, pontos de corte na gasometria arterial, como se segue: $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg e/ou $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg (PADUA; ALVARES; MARTINEZ, 2003).

Na literatura médica, encontram-se múltiplas definições de IRA, geralmente relacionadas aos objetivos de cada estudo e, muitas vezes, sem ligação direta com preocupações clínicas de diagnóstico precoce, tratamento adequado e melhoria do

prognóstico dos pacientes (MARTINS *et al.*, 2022). Para Summers *et al.*, (2021), a IR é definida como a condição em que o sistema pulmonar não consegue assegurar a adequada oxigenação do sangue arterial e/ou falha em promover a remoção eficiente do dióxido de carbono, culminando em sua retenção. Já para Fujishima (2023), a IRA trata-se de um quadro de hipoxemia de instalação aguda e evolução progressiva, que pode surgir ao longo de horas, dias ou meses, decorrente de múltiplas condições respiratórias, cardiovasculares ou sistêmicas. Noutra definição, é trazido que a IRA constitui um quadro clínico agudo, grave no qual o organismo não consegue manter níveis adequados de oxigenação tecidual ou realizar de forma eficiente a eliminação do dióxido de carbono (YANG *et al.*, 2025).

Apesar desse núcleo conceitual compartilhado, observa-se algumas divergências entre as definições. Summers *et al.*, (2021) enfatizam a falha pulmonar propriamente dita, descrevendo a IRA como um comprometimento mecânico ou funcional dos pulmões que impede a oxigenação arterial adequada e/ou leva à retenção de CO₂. Por outro lado, Fujishima (2023) amplia o entendimento ao ressaltar o caráter temporal e evolutivo da hipoxemia, destacando que o quadro pode desenvolver-se ao longo de horas, dias ou até meses, ao atribuir sua etiologia a diferentes condições respiratórias, cardiovasculares ou sistêmicas. Já Yang *et al.*, (2025) adotam uma formulação mais abrangente e fisiopatológica, descrevendo a IRA como um estado clínico grave em que o organismo, como um todo, não consegue manter níveis satisfatórios de oxigenação tecidual ou remover o dióxido de carbono de maneira eficaz.

Em síntese, embora as três definições compartilhem o reconhecimento da disfunção nas trocas gasosas como núcleo do conceito, diferenciam-se quanto ao foco: Summers *et al.*, (2021) adotam uma perspectiva centrada na disfunção pulmonar propriamente dita; Fujishima (2023) destaca a progressão temporal e a diversidade etiológica; e Yang *et al.*, (2025) enfatizam a gravidade clínica e a repercussão sistêmica da falência respiratória.

A IRA, portanto, é definida como hipoxemia aguda e progressiva, que se desenvolve em horas, dias ou até um mês, causada por diversas doenças respiratórias, cardiovasculares ou sistêmicas em pacientes previamente saudáveis. A IRA distingue-se da IR crônica e das exacerbações agudas de doenças respiratórias subjacentes. Entre as causas de IRA, destaca-se a SDRA, uma condição grave associada à infiltração pulmonar

bilateral e à presença de inflamação neutrofílica e dano alveolar difuso, frequentemente acompanhada por membranas hialinas em exame histológico (FUJISHIMA, 2023).

A IR pode ser classificada como aguda ou crônica, a depender do tempo de instalação e da capacidade de compensação do organismo. Além disso, suas causas podem ser pulmonares ou extrapulmonares, distinção que auxilia na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos (MIRABILE et al., 2023).

Sob o ponto de vista clínico, a IR é tradicionalmente dividida em dois tipos principais:

- IR tipo 1 (hipoxêmica): caracterizada por hipoxemia —PaO₂ inferior a 60 mmHg ou Saturação periférica de oxigênio (SpO₂) inferior a 88%, sem elevação significativa da PaCO₂ (RODRIGUEZ *et al.*, 2022).
- IR tipo 2 (hipercápica): ocorre quando há hipoxemia associada à retenção de CO₂, com PaCO₂ > 45 mmHg (RODRIGUEZ *et al.*, 2022).

A IR do tipo 1, ou hipoxêmica, é caracterizada por PaO₂ < 60 mmHg com PaCO₂ normal ou diminuída (MARINI; WHEELER, 2010). Dependendo do mecanismo fisiopatológico subjacente, o gradiente alvéolo-arterial (Aa) de oxigênio, que representa a diferença entre a pressão alveolar estimada e a pressão arterial de oxigênio, pode estar normal ou elevado (BASTON; WEST, 2016).

Este gradiente é uma ferramenta fundamental para a avaliação da eficiência das trocas gasosas pulmonares e ajuda na identificação da causa da hipoxemia. Quando o gradiente Aa está normal, as principais causas são a hipoventilação alveolar e a exposição a ambientes com baixa pressão atmosférica ou baixa FiO₂ (HALL; HALL, 2021). Quando um gradiente Aa aumentado está geralmente associado a distúrbios nas trocas gasosas, como:

- Distúrbios de difusão (ex.: enfisema, doença pulmonar intersticial),
- Desequilíbrio ventilação-perfusão (V/Q) (ex.: SDRA, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), tromboembolismo pulmonar),
- *Shunts* direita-esquerda (ex.: malformações arteriovenosas, atelectasia, pneumonia grave, edema pulmonar severo) (MARTINS *et al.*, 2022).

Por outro lado, a IR do tipo 2, ou hipercápica, é definida por $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ com Potencial de Hidrogênio (pH) $< 7,35$, indicando acidose respiratória. Essa condição é, em geral, resultante da falha da bomba respiratória (músculos, controle neurológico, complacência pulmonar) e/ou do aumento da produção de CO_2 (MARTINS *et al.*, 2022). Segundo a equação da ventilação alveolar, a PaCO_2 é diretamente proporcional à produção de CO_2 e inversamente proporcional à ventilação alveolar. Assim, embora a hipoventilação alveolar seja a causa predominante da hipercapnia, o aumento na produção de CO_2 pode também contribuir, embora seja mais raro (MARTINS *et al.*, 2022; MIRABILE *et al.*, 2025).

As principais causas de IRA hipoxêmica (tipo 1) estão associadas a alterações na relação V/Q, especialmente quando há redução dessa relação. Nessa condição, o sangue que circula pelos capilares pulmonares passa por alvéolos pouco ou não ventilados, comprometendo a oxigenação do sangue arterial. Quando uma fração significativa do débito sanguíneo passa por áreas mal ventiladas, o resultado final é a hipoxemia (PINHEIRO; PINHEIRO; MENDES, 2015).

Sob o ponto de vista fisiopatológico, a IRA também pode ser classificada como:

- Pulmonar (tipo I): quando há comprometimento direto das trocas gasosas, principalmente por lesão na membrana alvéolo-capilar ou alterações da relação V/Q. São exemplos: doenças intersticiais, pneumonias de preenchimento alveolar, processos compressivos e disfunções da circulação pulmonar (FUJISHIMA, 2023).
- Extrapulmonar (tipo II): nesse caso, a membrana de troca gasosa permanece funcional, mas a ventilação alveolar é inadequada, levando à retenção de CO_2 e redução da oxigenação. Entre as causas estão: doenças neurológicas e neuromusculares, alterações da parede torácica que limitam a expansão pulmonar, e obstruções das vias aéreas superiores (PINHEIRO; PINHEIRO, MENDES, 2015).

Embora essas classificações sejam úteis do ponto de vista didático e diagnóstico, na prática clínica os mecanismos fisiopatológicos frequentemente ocorrem de forma simultânea. A DPOC é um exemplo típico dessa sobreposição. Nessa condição, a obstrução das vias aéreas e a hiperinsuflação pulmonar prejudicam a ação do diafragma,

levando à hipoventilação. Ao mesmo tempo, o acúmulo de secreções pode causar obstrução de vias aéreas, reduzindo a ventilação em determinadas regiões pulmonares, gerando desequilíbrio entre V/Q (PADUA; ALVARES; MARTINEZ, 2003).

O diagnóstico da IR tem início com a suspeita clínica, baseada nos achados da anamnese e do exame físico, que fornecem pistas essenciais sobre a gravidade e o tipo de comprometimento respiratório. A confirmação do diagnóstico depende da análise da Gasometria Arterial (GA), exame que quantifica os níveis de PaO_2 , PaCO_2 e pH, permitindo distinguir formas agudas e crônicas, avaliar a gravidade e orientar o tratamento adequado (LAGINA, VALLEY, 2024).

A abordagem diagnóstica deve ser ampla e individualizada, já que não existe um protocolo único para a avaliação da insuficiência respiratória. Os exames complementares devem ser selecionados conforme a suspeita clínica e as causas subjacentes. Entre os exames laboratoriais de rotina incluem-se o hemograma completo com diferencial, o painel metabólico ampliado — com dosagens de magnésio, fósforo, procalcitonina, troponina e hormônio tireoestimulante (TSH), além da investigação infecciosa por meio de hemoculturas, culturas de escarro, testes para painéis de patógenos respiratórios e pesquisa de antígenos urinários (MIRABILE *et al.*, 2025).

A GA é o padrão-ouro para o diagnóstico da IR, pois fornece dados essenciais sobre o equilíbrio ácido-básico e a eficiência das trocas gasosas. São avaliados parâmetros como pH, PaO_2 , PaCO_2 e Bicarbonato (HCO_3^-). Ressalta-se que o valor de bicarbonato obtido pela GA é calculado, podendo ser impreciso quando comparado ao resultado obtido diretamente em um painel metabólico. A PaO_2 indica a eficiência da oxigenação, sendo hipoxemia definida por valores inferiores a 60 mmHg, enquanto a PaCO_2 reflete a ventilação, e hipercapnia é diagnosticada quando superior a 45 mmHg. A interpretação conjunta desses dados também permite diferenciar quadros agudos e crônicos, já que a compensação renal frente à retenção de CO_2 é um processo lento; em situações agudas, o aumento do bicarbonato sérico é discreto, ao passo que, nas formas crônicas, observa-se maior retenção compensatória (MARTINS *et al.*, 2022; MIRABILE *et al.*, 2025).

Como exame complementar, a capnometria desempenha papel relevante na avaliação da ventilação. Essa técnica mensura a concentração de dióxido de carbono no ar expirado e pode ser qualitativa, por meio de indicadores colorimétricos sensíveis ao

pH, ou quantitativa, através da capnometria infravermelha, que mede a PCO_2 . Em condições fisiológicas, o valor de CO_2 expirado no final da expiração (PETCO) aproxima-se da $PaCO_2$, com diferença média de 2 a 3 mmHg. Nos estados patológicos, como nos casos de aumento do espaço morto alveolar, essa diferença torna-se mais acentuada. A representação gráfica dos valores obtidos, denominada capnografia em onda, permite detectar padrões de ventilação anormais, como apneia, broncoespasmo, hiperventilação ou hipoventilação (MIRABILE *et al.*, 2025).

A avaliação por imagem constitui outro componente indispensável na investigação da IR contribuindo para a identificação de anormalidades estruturais pulmonares e a diferenciação entre causas pulmonares e extrapulmonares. As principais modalidades incluem radiografia de tórax, tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia, angiografia e exames de medicina nuclear (PINHEIRO; PINHEIRO; MENDES, 2015).

A oximetria de pulso é um método não invasivo amplamente empregado para monitorar a saturação de oxigênio no sangue. Baseia-se na espectrofotometria, que utiliza comprimentos de onda específicos — 660 nm para hemoglobina desoxigenada e 940 nm para hemoglobina oxigenada —, permitindo calcular a SpO_2 . Essa técnica oferece monitoramento contínuo e é fundamental no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com insuficiência respiratória (FUJISHIMA, 2023).

Mais recentemente, a ultrassonografia pulmonar à beira do leito, especialmente o protocolo BLUE (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*), consolidou-se como ferramenta de grande valor diagnóstico na IRA. Esse protocolo analisa seis pontos torácicos padronizados, são eles: os pontos BLUE superior e inferior, além do PLAPS (*posterolateral alveolar and/or pleural syndrome*), correlacionando perfis ultrassonográficos específicos com diferentes condições clínicas. A presença de sinal do morcego, deslizamento pulmonar e linhas “A” indica superfície pulmonar normal; a presença de “cauda de cometa” caracteriza síndrome intersticial; consolidações pulmonares exibem sinais fractais e teciduais; os derrames pleurais mostram os sinais do quadrilátero e do sinusóide; e o pneumotórax é identificado pelo sinal da estratosfera e pelo ponto pulmonar (FUJISHIMA, 2023).

Por fim, outros exames podem ser necessários para avaliação complementar, como broncoscopia, ecocardiografia, polissonografia noturna e testes de função pulmonar. Esses métodos são particularmente indicados quando há suspeita de causas cardíacas, neuromusculares ou obstrutivas associadas. Em casos complexos, é recomendada avaliação especializada em pneumologia, que orientará a escolha e interpretação dos exames diagnósticos mais adequados (MIRABILE *et al.*, 2025).

A IR requer uma abordagem multidisciplinar para garantir um manejo eficaz. O tratamento pode envolver oxigenoterapia, ventilação não invasiva ou invasiva e intervenções farmacológicas, sendo essencial a monitorização contínua e a avaliação da resposta terapêutica para otimizar os desfechos clínicos (PEREZ; BRANDAN; TELIAS, 2025; GRIECO *et al.*, 2021).

O quadro clínico da IRA é variável e depende da doença de base e da presença de hipoxemia e/ou hipercapnia. Durante a anamnese, é fundamental investigar o tempo de instalação dos sintomas, os antecedentes clínicos (como alergias, uso de medicamentos, comorbidades), além de informações sobre a última refeição e eventos precipitantes. Os sinais e sintomas geralmente são inespecíficos e podem incluir dispneia, sibilos, cianose e tosse (RAMOS; MACEDO, 2023).

O tratamento da IRA deve ser individualizado, uma vez que há múltiplas etiologias e mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Assim, a conduta terapêutica deve priorizar a identificação e correção da causa subjacente responsável pelo quadro (RAMOS; MACEDO, 2023).

A oxigenoterapia constitui a intervenção inicial mais utilizada nas situações agudas. Ela pode ser administrada por meio de diferentes interfaces e taxas de fluxo, conforme a condição clínica do paciente. No entanto, o uso inadequado do oxigênio pode causar efeitos deletérios, como toxicidade pulmonar, sendo imprescindível uma estratégia terapêutica escalonada e um manuseio técnico adequado (BELLANI *et al.*, 2016).

Nos últimos anos, a Cânula Nasal de Alto Fluxo (CNAF) tem ganhado relevância como alternativa eficaz e menos invasiva no manejo da IRA, especialmente durante a pandemia de COVID-19. Esse método permite administrar oxigênio aquecido e umidificado, com concentrações de 21% a 100% e fluxos de 50 a 60 L/min, oferecendo maior conforto e melhor oxigenação. Além disso, a CNAF contribui para a eliminação de

CO₂ das vias aéreas superiores, reduzindo o trabalho respiratório e melhorando a ventilação alveolar (ROCHWERG *et al.*, 2020).

A escolha do sistema de oxigenoterapia deve ser orientada pela gravidade clínica e pelo nível de oxigenação necessário, com o objetivo de manter a PaO₂ acima de 60 mmHg utilizando a menor FiO₂ possível. Os dispositivos de baixo fluxo, como o cateter nasal, são recomendados para casos leves ou em pacientes com DPOC. Em situações que exigem maiores concentrações de oxigênio, empregam-se sistemas de alto fluxo, como a máscara facial, podendo-se associar a válvula de Venturi para ajuste preciso da FiO₂. A CNAF também apresenta bons resultados em crianças com bronquiolite aguda, reduzindo a necessidade de ventilação mecânica. Em indivíduos com DPOC e retenção crônica de CO₂, o uso de oxigênio suplementar deve ser feito com cautela para evitar hipercapnia (SHARMA *et al.*, 2023).

Nos casos em que o oxigênio suplementar isolado não é suficiente para aliviar o desconforto respiratório, indica-se o uso de Ventilação Não Invasiva (VNI), que pode operar em modo de pressão contínua (CPAP) ou dois níveis de pressão (BiPAP). Essa técnica utiliza interfaces faciais, nasais, *full-face* ou *helmet*, permitindo o ajuste da FiO₂ e do nível de pressão positiva, promovendo melhora ventilatória e alívio sintomático (THILLE *et al.*, 2024).

Se o paciente apresentar piora clínica, instabilidade hemodinâmica, rebaixamento do nível de consciência, queda da saturação ou deterioração gasométrica, torna-se necessária a intubação orotraqueal e o início da ventilação mecânica invasiva, indicada para os casos em que as trocas gasosas permanecem inadequadas mesmo após suporte não invasivo (RAMOS; MACEDO, 2023). A monitorização contínua e a avaliação da resposta ao tratamento são essenciais para melhorar os desfechos clínicos (PAPAZIAN *et al.*, 2019).

O prognóstico varia amplamente. Pacientes com insuficiência respiratória aguda têm uma taxa de mortalidade que pode chegar a 50%, dependendo da gravidade e da causa subjacente. Em contraste, a insuficiência respiratória crônica, embora menos letal em termos imediatos, pode levar a um declínio progressivo na qualidade de vida e à mortalidade a longo prazo (BELLANI *et al.*, 2016).

Numa perspectiva atual, novas tecnologias surgem para auxiliar no monitoramento da IRA. De acordo com Liao *et al.*, (2021), as tecnologias baseadas em aprendizagem de máquina representam uma inovação significativa para o diagnóstico e monitoramento da IRA, especialmente em pacientes com doenças pulmonares crônicas, como a DPOC.

Num estudo conduzido por algoritmos de *machine learning*, a aplicação da aprendizagem de máquina na IRA pode fornecer referências úteis para a equipe de saúde antecipar eventos adversos associados à IRA, contribuindo potencialmente para melhor gestão clínica e monitoramento de pacientes (LIAO *et al.*, 2021; LUONG *et al.*, 2025).

Em outro estudo conduzido por Huser *et al.*, (2021), um sistema de aprendizagem de máquina aplicado ao monitoramento precoce da IRA em pacientes internados em UTIs surge como potencial para apoiar a tomada de decisão clínica, possibilitando reavaliação precoce e ajuste oportuno do tratamento clínico, com impacto potencial na redução de morbimortalidade em pacientes críticos.

Outro tema inovador que surge na perspectiva atual de monitoramento da IRA, é o uso de biomarcadores. Essa inovação não apenas facilita a tomada de decisão clínica, como também contribui para a otimização do uso de recursos hospitalares, a definição de estratégias terapêuticas mais direcionadas e o monitoramento da resposta ao tratamento, representando um avanço importante na gestão de desfechos em pacientes críticos (SPADARO *et al.*, 2019).

Diferentemente dos métodos tradicionais, que se baseiam principalmente em sinais clínicos e exames de imagem, os biomarcadores como Srage (*soluble Receptor for Advanced Glycation End Products*), SP-D (*Surfactant Protein D*), IL-6 (*Interleukin-6*), procalcitonina e angiopoietina-2, oferecem informações objetivas sobre o grau de lesão alveolar, inflamação e disfunção endotelial, possibilitando a estratificação de risco e a identificação de pacientes que podem evoluir rapidamente para formas graves da doença (SPADARO *et al.*, 2019).

À luz dos avanços recentes no monitoramento da IRA, torna-se pertinente considerar outras ferramentas diagnósticas que reflitam, de maneira sensível, as alterações na mecânica e fisiologia respiratória (SIMONTE *et al.*, 2024). A produção vocal depende da integridade do fluxo aéreo, da pressão subglótica, da coordenação

respiratória e da vibração eficiente das pregas vocais, de modo que algum comprometimento pulmonar pode repercutir de forma detectável nos parâmetros acústicos da voz (ELSHEBL; MOHAMED; AHMED, 2025). Assim, à medida que novas tecnologias ampliam a capacidade de vigilância clínica, a análise vocal surge como um campo promissor, por representar uma medida funcional relacionada ao sistema respiratório e por potencialmente capturar precocemente sinais de deterioração ventilatória, como sugerem estudos emergentes na área (DESPOTOVIC *et al.*, 2024). Dessa forma, estabelecer a correlação entre voz e função respiratória constitui um passo essencial para compreender o papel da análise vocal como ferramenta complementar de monitoramento clínico (DESPOTOVIC *et al.*, 2024; XIA *et al.*, 2024). No próximo capítulo, abordaremos os mecanismos pelos quais a voz é produzida e a correlação entre sistema respiratório e fonatório.

2.2 Produção da voz

A produção de voz refere-se aos sons gerados pela vibração das pregas vocais, configurando sinais sonoros, fundamentais para a linguagem. A produção desses sinais sonoros ocorre quando o fluxo aéreo pulmonar atravessa a glote e é modulado pela vibração das pregas vocais, originando uma fonte sonora que se propaga pelo trato vocal (ZHANG, 2023; KENT, 1993). O trato vocal, por sua vez, atua como um filtro ressonante, promovendo amplificação ou atenuação seletiva de determinadas frequências, o que resulta em contrastes acústicos perceptíveis, essenciais para a construção dos diferentes sons e significados linguísticos (ZHENG, 2023; TITZE; STORY, 1997; KENT, 1993).

A fisiologia vocal envolve a interação coordenada entre múltiplas estruturas do sistema fonatório e respiratório. Dentre elas, destacam-se os pulmões e as vias aéreas inferiores, que fornecem o fluxo e a pressão de ar necessários; as pregas vocais, que modulam esse fluxo e geram a fonte primária da voz e o trato vocal, que realiza o refinamento acústico da fonte vocal, moldando os sons específicos da fala (ZHANG, 2023; SATALOFF; HEMAN-ACKAH; HAWKSHAW, 2007).

A produção da voz humana ocorre na laringe, estrutura que contém duas pregas vocais opostas. Cada prega vocal é constituída por uma camada de revestimento membranoso flexível que envolve uma camada interna de tecido muscular. Essas pregas estão ancoradas anteriormente na cartilagem tireóide, enquanto mantêm uma leve

separação posterior, formando uma passagem aérea de configuração triangular denominada glote. Em condições de repouso, a glote permanece aberta, permitindo o livre fluxo de ar entre os pulmões e o meio externo durante o ciclo respiratório (ZHANG *et al.*, 2016).

Durante o processo de fonação, ocorre a aproximação das pregas vocais, fechando a glote. Quando a pressão subglótica atinge um valor suficientemente elevado (aproximadamente 200 Pa), inicia-se um ciclo de vibração autossustentada das pregas vocais, caracterizado pela abertura e fechamento periódicos da glote. Esse movimento vibratório modula o fluxo aéreo, gerando ondas sonoras que se propagam ao longo do trato vocal e são irradiadas pelas cavidades oral e nasal, resultando na emissão da voz audível (SATALOFF; HEMAN-ACKAH; HAWKSHAW, 2007).

Um aspecto fundamental da fonação reside no fato de que, durante cada ciclo vibratório das pregas vocais, a glote permanece fechada por um intervalo prolongado. Esse fechamento glótico sustentado interrompe momentaneamente o fluxo aéreo, sendo determinante para a produção de som harmônico. A rápida redução do fluxo glótico na fase de fechamento é o principal fator responsável pela geração de harmônicos, os quais conferem variações perceptíveis na qualidade vocal. A interrupção abrupta do fluxo aéreo na glote resulta em uma voz caracterizada por forte excitação harmônica em frequências mais altas, o que se traduz em uma qualidade vocal intensa e com boa projeção sonora em ambientes amplos. Em contraste, quando o fluxo glótico assume uma forma mais sinusoidal, frequentemente associada a fechamento glótico incompleto, observa-se uma redução na presença de harmônicos de ordens superiores no espectro da voz, culminando em uma qualidade vocal mais fraca e menos ressonante (ZHANG, 2023).

O padrão de fechamento glótico durante a fonação é regulado pela ação dos músculos adutores da laringe, os quais promovem a aproximação das pregas vocais, reduzindo a abertura glótica. A produção vocal torna-se inviável quando a fenda glótica é excessivamente ampla. Quando a aproximação entre as pregas vocais é insuficiente, a vibração ocorre de maneira incompleta, sem o fechamento efetivo da glote, resultando em uma qualidade vocal sussurrada, caracterizada por baixa presença de harmônicos e predominância de ruído no espectro sonoro. À medida que aumenta a aproximação entre as pregas vocais, observa-se maior contato entre elas e maior efetividade no fechamento glótico, o que reduz o escape aéreo e intensifica a produção de componentes harmônicos na voz (ZHANG, 2023).

Adicionalmente, a contração dos músculos adutores laríngeos influencia a conformação das pregas vocais, especialmente no que se refere à espessura vertical da superfície medial. Tal espessura é determinante para a duração do fechamento glótico e para a qualidade acústica da voz emitida. O aumento dessa espessura contribui para que as pregas vocais resistam mais eficientemente à pressão subglótica, aspecto crucial para assegurar um fechamento glótico completo, sobretudo durante a emissão de sons com elevada intensidade vocal, nos quais a simples aproximação das pregas não é suficiente para manter a oclusão glótica durante a fonação (ZHANG, 2023; SATALOFF; HEMAN-ACKAH; HAWKSHAW, 2007).

De modo geral, pregas vocais com maior espessura tendem a manter o fechamento glótico por períodos mais prolongados durante a fonação, em comparação àquelas de menor espessura. Dessa forma, as variações na espessura vertical das pregas vocais desempenham papel fundamental na produção de diferentes qualidades vocais, que vão desde um padrão sussurrado até vozes normais e com maior pressão subglótica. Em situações extremas, em que ocorre aumento acentuado da espessura devido a adução intensa, observa-se frequentemente a presença de vibração sub-harmônica ou irregular das pregas vocais. Tal padrão resulta em uma qualidade vocal áspera (ZHANG, 2023).

A F0 da voz é modulada por meio do alongamento e encurtamento das pregas vocais, mecanismos que alteram a tensão e a rigidez dessas estruturas. Isso se deve à constituição da camada de cobertura das pregas vocais, composta por fibras de colágeno e elastina organizadas longitudinalmente (ântero-posteriormente). Em repouso, essas fibras apresentam-se em configuração ondulada, mas tornam-se progressivamente retilíneas com o alongamento, o que aumenta sua capacidade de suportar tensão. À medida que o alongamento das pregas vocais ativa mais fibras ao estiramento, a rigidez das pregas vocais se eleva, resultando em elevação do tom vocal ou F0 da voz. Como os músculos laríngeos responsáveis pelo controle do comprimento das pregas vocais também influenciam sua espessura vertical, as variações tonais geralmente estão associadas a alterações na qualidade vocal (ZHANG, 2023).

Pode-se concluir, portanto, que a produção vocal resulta da interação complexa entre os sistemas respiratório e fonatório, sendo modulada por mecanismos neuromusculares que controlam a vibração das pregas vocais e a configuração do trato vocal. Essa atividade biomecânica gera um sinal acústico característico, cuja análise permite a extração de parâmetros objetivos que refletem aspectos da qualidade vocal.

Dentre os parâmetros acústicos mais utilizados na análise da voz estão a F0, o jitter, o shimmer e a relação harmônico-ruído (HNR) (LI *et al.*, 2021).

A F0 refere-se à taxa de vibração das pregas vocais durante o ciclo fonatório e está relacionada à percepção do *pitch* ou altura vocal. Essa frequência é determinada principalmente pela tensão, massa e comprimento das pregas vocais, sendo regulada pelos músculos cricotireoide e tireoaritenóide. Modificações na F0 são frequentemente observadas em diferentes registros vocais (modal, falsete, basal), refletindo variações fisiológicas no padrão de ativação muscular laríngea e na configuração estrutural das pregas vocais (LI *et al.*, 2021). Os valores médios de F0 podem sofrer variações de acordo com o sexo, possuindo valores mais altos no sexo feminino quando comparado com o sexo masculino, onde: no homem, o valor médio é de: 119.84 Hz (vogal /a/) e na mulher, 205.82 Hz (vogal /a/) (FELIPPE; GRILLO; GRECHI, 2006). Também é sabido que, com o avançar da idade, os valores de referência para F0 podem se alterar, sendo: 141 Hz (26-40 anos) para os homens e 253 Hz (26-40 anos) para mulheres (SONI *et al.*, 2023).

O jitter representa a variação ciclo a ciclo da F0, indicando instabilidades na periodicidade da vibração glótica. Valores elevados de jitter estão geralmente associados a alterações no controle neuromotor fino das pregas vocais, comuns em disfonias neuromusculares ou inflamatórias (BEHLAU, 2001). Os valores de referência para jitter também variam de acordo com o sexo, sendo: 0,49% valor médio para o sexo masculino e 0,62% para o sexo feminino (FELIPPE; GRILLO; GRECHI, 2006). Conforme Spazzapan *et al.*, (2024), o valor de jitter, pode sofrer alterações ao longo dos anos e de acordo com o sexo, sendo: dos 40-49 anos, 0,67% para homens e 0,98% para mulheres; dos 50-59 anos, 0,91% para homens e 0,98% para mulheres; 60-69 anos, 0,69% para homens e 0,76% para mulheres e dos 70-93 anos, 1,08% para homens e 0,60 para mulheres.

O shimmer, por sua vez, mede a variabilidade na amplitude dos ciclos de vibração, estando relacionado à irregularidade na força de fechamento glótico e ao controle aerodinâmico subglótico. Ambos os parâmetros são considerados sensíveis para detectar perturbações precoces na qualidade vocal, mesmo quando não perceptíveis clinicamente (BROCKMANN *et al.*, 2011). O shimmer médio tanto para o sexo masculino quanto para o sexo feminino é de 0,22 dB (FELIPPE; GRILLO; GRECHI, 2006). Em outro estudo, os valores de shimmer para sexo e idade são: dos 40-49 anos: 4,55 dB para homens e 3,74 dB para mulheres; 50-59 anos: 5,25 dB para homens e 4,19 dB para mulheres; dos 60-69:

4,09 dB para homens e 3,89 dB para mulheres e 70-93 anos: 5,80 dB para homens e 3,24 dB para mulheres (SPAZZAPAN *et al.*, 2024).

Outro parâmetro relevante é a HNR, que quantifica a relação entre os componentes periódicos (harmônicos) e aperiódicos (ruído) do sinal acústico. Uma HNR elevada está associada a uma produção vocal estável e eficiente, enquanto valores reduzidos sugerem escape de ar pela glote ou turbulência excessiva, como ocorre em vozes soprosas ou rugosas (BROCKMANN *et al.*, 2011). Para vogais sustentadas /a/ e /ε/, os valores de referência para HNR são: média de 9,56 dB (vogal /a/) e 9,63 dB (vogal /ε/) no sexo masculino e média de 10,9 dB (vogal /a/) e 11,04 dB (vogal /ε/) no sexo feminino (FELIPPE; GRILLO; GRECHI, 2006). Considera-se, assim, valores de HNR < 13 dB acima do limite de normalidade, na maioria dos casos, em adultos jovens (AWAN; FRENKEL, 1994).

A análise acústica permite, portanto, inferir sobre aspectos fisiológicos da produção vocal, fornecendo indicadores quantitativos da função glótica e da eficiência do sistema fonatório. Sua aplicação é amplamente utilizada na prática clínica fonoaudiológica e na pesquisa para avaliação da qualidade vocal, monitoramento terapêutico e diagnóstico de distúrbios laríngeos (LI *et al.*, 2021).

Na seção a seguir apresentaremos como a insuficiência respiratória e a produção da voz podem se relacionar, evidenciando tal prejuízo em diversas doenças pulmonares e extrapulmonares.

2.3 Relação entre insuficiência respiratória e produção da voz

Conforme descrito na seção anterior, a produção da voz humana é um processo complexo que requer a integração funcional de diversos sistemas fisiológicos, com destaque para os sistemas respiratório e fonatório (ZHANG, 2023).

A IR pode impactar diretamente a produção vocal ao comprometer a pressão subglótica necessária para a fonação eficiente. Especificamente, o sistema respiratório é fundamental na geração do fluxo aéreo, que circula entre as pregas vocais. Funciona como

instrumento na geração da força que impulsiona a vibração das pregas vocais (TONG; SATALOFF, 2022).

A relação entre sistema fonatório e respiratório é significativamente estabelecida, onde os dois sistemas funcionam, coordenando a regulação do fluxo de ar e pressão na via aérea, para a produção de sons. Durante a fonação, os pulmões fornecem fluxo e pressão de ar para mobilizar as pregas vocais localizadas na laringe. A pressão subglótica adequada (em torno de 200 Pa) é essencial para desencadear a vibração das pregas vocais, que gera o som fundamental da voz (TITZE, 2006).

Há, na literatura, estudos que procuraram investigar de que modo alterações no sistema respiratório poderiam se relacionar com a produção de voz (BAUSER *et al.*, 2025; BERTI *et al.*, 2025; WEGLARZ *et al.*, 2025; FELTRIN *et al.*, 2024; GUETHS, 2024; BERTI *et al.*, 2023; ASIAEE *et al.*, 2022; HASSAN *et al.*, 2018; HAMDAM *et al.*, 2017; LOURENÇO; COSTA; FILHO, 2014; DOGAN *et al.*, 2007).

Dentre esses estudos, observa-se que há diferentes patologias pulmonares consideradas ou doenças que poderiam levar a uma alteração pulmonar, tais como: asma (HAMDAM *et al.*, 2017; DOGAN *et al.*, 2007); DPOC (WEGLARZ *et al.*, 2025; FELTRIN *et al.*, 2024; HASSAN *et al.*, 2018); COVID e Pós-COVID (BERTI *et al.*, 2025; GUETHS, 2024; ASIAEE *et al.*, 2022); Fibrose Cística (FC) (LOURENÇO; COSTA; FILHO, 2014) e Insuficiência Cardíaca (IC) (BAUSER *et al.*, 2025).

Os estudos sobre a relação entre asma e análise de parâmetros acústicos (HAMDAM *et al.*, 2017; DOGAN *et al.*, 2007), dentre outros objetivos, mostraram uma relação ao investigar pacientes asmáticos com controle, evidenciando que pacientes asmáticos possuem pior qualidade vocal evidenciada por alteração de shimmer, significativamente maior no grupo asmáticos (4.81 ± 2.37) versus controle (3.47 ± 1.52), onde $p = 0,037$ (HAMDAM *et al.*, 2017). Em convergência com o estudo de Hamdam *et al.*, (2017), Dogan *et al.* (2007) também descrevem o shimmer como parâmetro significativamente aumentado, independente do sexo, em asmáticos, a saber: mulheres do grupo controle possuem shimmer = 2.26 ± 1.02 versus asmáticas: 3.04 ± 1.73 ; homens do grupo controle: 2.38 ± 1.04 , versus asmáticos 4.75 ± 1.51 . Ainda no estudo de Dogan *et al.*, (2007) parâmetros como jitter, são significativamente mais elevados em mulheres asmáticas, onde: 1.56 ± 1.03 versus controle: 0.77 ± 0.24 . HNR também demonstra alteração em mulheres asmáticas: 0.10 ± 3.15 , versus controle: 0.12 ± 5.67 . De acordo

com os autores, esses achados refletem maior instabilidade de frequência e amplitude vocal e aumento de ruído em pacientes asmáticos, prioritariamente, no sexo feminino (HAMDAM *et al.*, 2017; DOGAN *et al.*, 2007).

Outros estudos analisaram a repercussão da DPOC sobre a qualidade vocal evidenciando alterações de parâmetros da voz e da espirometria (WEGLARZ *et al.*, 2025; FELTRIN *et al.*, 2024; HASSAN *et al.*, 2018). Alguns autores compararam tais pacientes com controles saudáveis (WEGLARZ *et al.*, 2025; HASSAN *et al.*, 2018).

No estudo de Feltrin *et al.* (2024) observa-se que o parâmetro significativamente alterado é o TMF, tendo sido utilizada a vogal sustentada /a/, sendo TMF/a/ 10,28 s ($\pm$ 3,99), abaixo dos parâmetros de normalidade. Outro parâmetro avaliado no mesmo estudo foi o ponto de corte eficaz para prever Capacidade Vital Forçada (CVF) <80%, sendo o TMF durante a Contagem Numérica, o melhor parâmetro (12,5 com acurácia de 72%). Já no estudo de Weglarz *et al.*, (2025) os valores de jitter mostraram-se significativamente menor no grupo DPOC (17,688) *versus* grupo controle (GC) (28,567), onde DPOC < GC com valor de $p = 0,033$, compatível com redução de *pitch* e menor variação da frequência. Os demais parâmetros analisados (shimmer, HNR, F0) não se mostraram significativamente alterados.

Hassan *et al.*, (2018) analisaram quatro parâmetros acústicos: jitter, shimmer, HNR e *Mel-Frequency Cepstral Coefficient* (MFCC). Os valores de jitter foram significativamente menores no grupo DPOC (17.688) quando comparado ao grupo controle (26.600), com valor de $p=0,033$. MFCC também demonstrou significância, onde: GC, MFCC= 20.433 e grupo DPOC: 29.250, com valor de $p= 0,035$.

Os estudos que comparam parâmetros acústicos com DPOC, são convergentes entre si, pois identificaram valores significativamente menores de jitter em comparação aos controles, sugerindo menor variação da frequência vocal, independente do sexo (WEGLARZ *et al.*, 2025; HASSAN *et al.*, 2018), além de eficiência fonatória prejudicada com parâmetros espirométricos alterados (FELTRIN *et al.*, 2024).

Algumas pesquisas que se dedicaram a analisar e correlacionar pacientes com COVID e Pós-COVID com os parâmetros acústicos da voz. Tais pesquisas demonstraram que tanto pacientes infectados como pós infecção, demonstram desvio vocal com diferenças significativas em parâmetros acústicos (BERTI *et al.*, 2025; GUETHS, 2024; BERTI *et al.*; 2023; ASIAEE *et al.*, 2022).

Asiaee *et al.*, (2022) analisou em seu estudo parâmetros acústicos (F0, Desvio padrão da F0 (SDF0), jitter(%), shimmer(%), HNR), dentre outros parâmetros aerodinâmicos e de qualidade espectral comparando pacientes com COVID-19 e seus respectivos controles. Os resultados demonstraram que pacientes com COVID-19 apresentaram aumento de jitter (homens GC: 0,43% e homens COVID+ 0,95%; mulheres GC: 0,41% e mulheres COVID+ 1,18%), shimmer (homens GC: 3,28% e homens COVID+: 4,66%; mulheres GC: 3,78% e mulheres COVID+: 5,12%), SDF0 (homens GC: 8,19Hz e homens COVID+: 10,73Hz; mulheres GC: 8,87Hz e mulheres COVID+: 16,70Hz) e redução de HNR (homens GC: 46,74dB e homens COVID+: 26,79dB; mulheres GC: 53,42dB e mulheres COVID+: 30,36dB).

Gueths (2024), ao investigar 69 indivíduos recuperados da COVID-19 por meio de análises perceptivo-auditiva, aerodinâmica, acústica e de autoavaliação vocal, observou pior percepção vocal durante a doença, com mediana do Questionário de Sintomas de Saúde Vocal (QSSV) de 7,00 na fase aguda e 3,00 após a recuperação, além de redução do Escala de Sintomas Vocais (ESV) total de 14,00 para 11,00 no período pós-COVID-19. Na avaliação perceptivo-auditiva, as alterações foram mais evidentes na emissão sustentada de vogal do que na contagem de números, com predominância de desvios moderados. O TMF foi maior nos homens (14,83 no estudo de Gueths; 12,75 na presente amostra) em comparação às mulheres (12,11 e 10,76, respectivamente), porém ambos os sexos apresentaram valores abaixo dos referenciais de normalidade, sugerindo possível impacto da COVID-19 sobre as forças aerodinâmicas pulmonares e mioelásticas da laringe. A F0 manteve-se dentro dos padrões esperados para ambos os sexos. Os parâmetros acústicos jitter (0,43% mulheres; 0,48% homens) e shimmer (3,36% mulheres; 3,68% homens) também permaneceram dentro da normalidade. Embora tenha sido identificada associação entre o grau geral do Julgamento Perceptivo-Auditivo (JPA) e o jitter, a correlação de Spearman não foi significativa, indicando ausência de relação linear e previsível entre a gravidade perceptiva do desvio vocal e esse parâmetro acústico. De modo geral, os achados apontam para predominância de desvios vocais moderados no período pós-COVID-19, com alterações mais perceptíveis em tarefas de vogal sustentada e evidências de que a relação entre medidas perceptivas e acústicas é complexa e multifatorial.

No estudo de Berti *et al.*, (2023), que investigou parâmetros acústicos da voz em 100 indivíduos com COVID-19 em comparação a 100 sujeitos saudáveis, analisando

principalmente medidas relacionadas à frequência fundamental durante a produção de uma frase padronizada, foram observadas alterações significativas relacionadas à frequência fundamental. Os autores verificaram que os pacientes com COVID-19 apresentaram valores médios de F0 aproximadamente 20 Hz mais elevados em comparação ao grupo controle, indicando tendência a uma emissão vocal mais aguda. Além disso, foi identificado aumento da SDF0, com diferença média de cerca de 2,94 Hz entre os grupos, sugerindo maior instabilidade na modulação da frequência durante a produção de fala. Os autores discutem que essas alterações podem estar relacionadas a processos inflamatórios no trato vocal e à disfunção respiratória decorrente da infecção, fatores que podem modificar as propriedades biomecânicas das pregas vocais, como massa, tensão e comprimento, impactando diretamente na frequência de vibração. Além disso, o comprometimento do suporte respiratório e do controle neuromuscular da fonação pode contribuir para a instabilidade vocal observada. Embora parâmetros clássicos da análise acústica, como jitter, shimmer e HNR, sejam reconhecidos como indicadores importantes de perturbação vocal, o estudo concentrou sua análise principalmente em medidas relacionadas à frequência fundamental, sugerindo que essas variáveis podem atuar como potenciais marcadores vocais de alterações respiratórias associadas à COVID-19.

Já no estudo conduzido por Berti *et al.* (2025), cinco parâmetros de voz foram analisados na população pós-COVID em relação aos controles, todos extraídos da vogal sustentada /a/, sendo: F0, SDF0, jitter, shimmer e HNR. Dentre esses parâmetros, jitter, shimmer e HNR demonstraram-se alterados, onde homens pós-COVID apresentaram jitter acima do parâmetro da normalidade - GC: 0.47 (± 0.24) e pós-COVID: 1.36 (± 0.26)); já para shimmer, os valores ficaram acima do valor da normalidade, conforme a seguinte tendência: para o sexo feminino: GC 4.14 (± 0.67) *versus* Pós-COVID 5.38 (± 0.68), enquanto para o sexo masculino: GC 3.89 (± 0.77) *versus* pós-COVID 6.95 (± 0.85). HNR apresentou diferença significativa entre os grupos, com redução do seu valor, indicando maior ruído no grupo pós-COVID, independente do sexo (sexo feminino: GC 17.59 (± 0.66) *versus* pós-COVID 17.13 (± 0.67) e sexo masculino: GC 18.20 (± 0.76) *versus* pós-COVID 15.72 (± 0.84)).

Observa-se uma convergência entre os estudos resenhados acima, em que parâmetros como jitter e shimmer se mostram elevados na população COVID e pós-COVID e HNR demonstra-se significativamente menor.

Alguns autores investigaram a relação da voz, com condições pulmonares indiretas, como FC e IC, sugerindo que haveria alterações de parâmetros de voz em pacientes portadores dessas condições (BAUSER *et al.*, 2025; LOURENÇO; COSTA; FILHO, 2014). Nos pacientes portadores de FC, comparados a controles saudáveis, notou-se que os pacientes acometidos possuíam maior prevalência de alterações vocais, marcadas por valores alterados, sendo que no grupo FC houve aumento significativo de jitter, quando comparado ao grupo controle, sendo GC: 0,35 % e FC: 0,55%, onde o valor de $p < 0,0001$. O mesmo ocorre com os valores de shimmer, onde GC: 3,5% e FC: 5,0% e valores de $p < 0,0001$. Em relação ao HNR, o grupo FC apresentou níveis mais baixos de HNR, quando comparado ao GC, onde GC: 13dB e FC: 7dB onde valor de $p < 0,0001$ (LOURENÇO; COSTA; FILHO, 2014). Já nos pacientes portadores de IC, houve mudanças acústicas e respiratórias perceptíveis, atribuídas à congestão pulmonar, retenção hídrica e fadiga muscular respiratória, ocasionada na IC, onde tais alterações possuem reflexos significativos nos marcadores vocais como aumento de jitter e shimmer e redução de HNR. Vale considerar que no estudo conduzido por Bauser *et al.*, (2025), os autores não explicitam os valores médios dos parâmetros acústicos como jitter, shimmer e HNR. Bauser *et al.*, (2025), em seu estudo o qual objetivou apresentar o estado da arte na área de análise da voz para fins de diagnóstico, previsão de riscos e telemonitoramento de resultados, explicam que o aumento da taxa de pausas independentemente de sexo, idade e fração de ejeção, possivelmente estejam relacionados à sobrecarga volêmica e ao edema das pregas vocais, que pode alterar a vibração e a ressonância do trato vocal. Além disso, a redução da intensidade vocal pode estar associada ao comprometimento pulmonar, e alterações vocais compatíveis com disфонia também podem ocorrer em casos de aumento do átrio esquerdo com compressão do nervo laríngeo recorrente, caracterizando a síndrome cardiovocal.

A análise conjunta dos estudos evidencia que diferentes patologias respiratórias e cardiopulmonares podem repercutir nos parâmetros acústicos da voz, embora com padrões distintos de alteração. Em pacientes asmáticos, observa-se aumento significativo de shimmer e, em alguns casos, de jitter, indicando maior instabilidade na amplitude e na frequência da vibração das pregas vocais, além de alterações em HNR, sobretudo em mulheres, sugerindo maior presença de ruído na emissão vocal (HAMDAM *et al.*, 2017; DOGAN *et al.*, 2007). Em indivíduos com DPOC, os achados apontam para alterações mais relacionadas à eficiência fonatória e à estabilidade da frequência, enquanto o TMF

mostrou-se reduzido, refletindo comprometimento respiratório (FELTRIN *et al.*, 2024), alguns estudos identificaram valores significativamente menores de jitter em comparação aos controles, sugerindo menor variação da frequência vocal (WEGLARZ *et al.*, 2025; HASSAN *et al.*, 2018). No contexto da COVID-19 e pós-COVID, os estudos demonstram, de forma geral, aumento de jitter, shimmer e SDF0, acompanhado de redução do HNR, indicando maior instabilidade vibratória e maior componente de ruído na emissão vocal (BERTI *et al.*, 2025; ASIAEE *et al.*, 2022). Embora alguns trabalhos tenham observado parâmetros dentro da normalidade na fase pós-aguda, ainda assim, foram descritas alterações perceptivo-auditivas e redução do suporte aerodinâmico da fonação (GUETHS, 2024). Adicionalmente, investigações centradas na frequência fundamental demonstraram elevação de F0 e maior variabilidade da frequência em indivíduos com COVID-19, sugerindo instabilidade no controle fonatório (BERTI *et al.*, 2023). Alterações semelhantes também são descritas em outras condições sistêmicas que repercutem na função respiratória, como fibrose cística, na qual foram observados aumento de jitter e shimmer e redução de HNR (LOURENÇO; COSTA; FILHO, 2014), e insuficiência cardíaca, em que mudanças na qualidade vocal, com tendência ao aumento de perturbações acústicas e maior taxa de pausas, são atribuídas à congestão pulmonar, retenção hídrica e possíveis alterações laríngeas associadas à síndrome cardiovocal (BAUSER *et al.*, 2025). Em conjunto, esses achados reforçam que alterações nos parâmetros acústicos da voz podem refletir diferentes mecanismos fisiopatológicos relacionados ao comprometimento respiratório e cardiovascular, evidenciando o potencial desses indicadores como marcadores complementares da função aerodinâmica e laríngea em diversas condições clínicas.

Entretanto, existem lacunas que devem ser ressaltadas: nenhum destes estudos exploram a relação das alterações de voz com o desfecho clínico. Embora exista uma vasta literatura que mostre a relação da voz com patologias pulmonares diretas e indiretas, nenhum estudo investiga esta possível correlação, explorando os parâmetros acústicos como possíveis biomarcadores (BAUSER *et al.*, 2025; BERTI *et al.*, 2025; WEGLARZ *et al.*, 2025; FELTRIN *et al.*, 2024; GUETHS, 2024; BERTI *et al.*, 2023; ASIAEE *et al.*, 2022; HASSAN *et al.*, 2018; HAMDAM *et al.*, 2017; LOURENÇO; COSTA; FILHO, 2014; DOGAN *et al.*, 2007).

No próximo capítulo abordaremos o conceito de biomarcadores, explorando a definição e função na prática clínica e explanaremos como os parâmetros de voz podem ser utilizados como biomarcadores para rastrear a presença de IRA.

3. BIOMARCADORES

3.1 Definição, caracterização e identificação

Biomarcadores são definidos como qualquer parâmetro biológico que tenha a capacidade de ser medido e que consiga indicar um estado específico de um organismo (ZAMORA-OBANDO *et al.*, 2022).

Conforme Pahwa; Sharma; Arora (2017), os biomarcadores, que também podem ser chamados de marcadores biológicos, são elementos, mecanismos ou componentes mensuráveis presentes em materiais biológicos, como sangue, urina ou saliva. Referem-se à alterações celulares, bioquímicas ou moleculares, as quais sejam passíveis de mensuração em determinados meios biológicos, sejam eles tecidos, fluídos corporais ou células do corpo humano.

Segundo Zamora-Obando *et al.* (2022), a exposição contínua de um organismo a diversos agentes, sejam eles ambientais, químicos ou biológicos, impõe à população uma série de respostas e riscos que podem ser de natureza psicológica, física ou bioquímica. A análise dos efeitos decorrentes dessa exposição vem se tornando cada vez mais relevante, uma vez que possibilita a identificação de indicadores, os quais são capazes de estabelecer relações causais entre os agentes e o organismo humano. Tais indicadores, especialmente aqueles associados a condições clínicas ou doenças, são conhecidos como biomarcadores.

Em outra definição realizada por *Biomarkers Definitions Working Group* em conjunto com *National Institutes of Health (NIH)* e *Food and Drugs Administration (FDA)* (2016), biomarcadores são como características que podem ser medidas objetivamente e que funcionam como indicadores de processos biológicos normais, mecanismos patológicos ou efeitos farmacológicos de uma intervenção terapêutica. Nesse sentido, por exemplo, a pressão arterial é considerada um biomarcador para a hipertensão.

Um biomarcador é considerado ideal quando apresenta especificidade para uma determinada condição patológica, consegue distinguir entre diferentes estados fisiológicos, é mensurável de forma segura e prática, pode ser obtido por métodos não invasivos ou minimamente invasivos, permite diagnósticos rápidos e fornece resultados confiáveis e consistentes em diferentes grupos populacionais (ZAMORA-OBANDO *et al.*, 2022).

Estratégias diagnósticas baseadas na detecção de biomarcadores em amostras biológicas obtidas por meio de métodos minimamente invasivos apresentam um grande potencial para ampliar a acessibilidade aos serviços de saúde. Contudo, o desenvolvimento de métodos para a identificação de biomarcadores que atenda a critérios rigorosos de sensibilidade e de especificidade, ainda representa um desafio. Recentemente, inovações tecnológicas e abordagens analíticas mais avançadas têm contribuído para ampliar as perspectivas nessa área de investigação (DELOUIZE *et al.*, 2021).

Para melhor aplicabilidade prática no que diz respeito aos biomarcadores, a FDA dos Estados Unidos, em parceria com o NIH, estabeleceu definições mais precisas para o uso desses indicadores em diferentes contextos clínicos e de pesquisa. Tais definições foram sistematizadas no documento intitulado *Biomarkers, Endpoints, and Other Tools* (BEST), o qual apresenta orientações sobre os componentes essenciais para a validação, qualificação e análise do uso de biomarcadores em aplicações biomédicas (ZAMORA-OBANDO *et al.*, 2022).

De acordo com o BEST, a validação, qualificação e análise do uso de biomarcadores em aplicações biomédicas requerem a integração de componentes essenciais (os quais serão descritos a seguir), que assegurem sua confiabilidade e aplicabilidade no contexto clínico e regulatório. O processo inicia-se com a validação analítica, que avalia o desempenho técnico do ensaio por meio de parâmetros como sensibilidade, especificidade, precisão, acurácia, reprodutibilidade e controle de variáveis pré-analíticas, garantindo que o teste meça o que se propõe a medir. Em seguida, a validação clínica verifica a relação entre o biomarcador e o desfecho clínico de interesse, demonstrando sua relevância biológica e utilidade na predição, diagnóstico, monitoramento ou prognóstico de condições médicas. A qualificação constitui uma etapa regulatória formal, na qual, com base em evidências analíticas e clínicas robustas, o biomarcador é reconhecido como adequado para um contexto de uso definido, permitindo sua aplicação em pesquisa translacional e no desenvolvimento de produtos biomédicos. Esses processos são sustentados por três componentes fundamentais: os materiais de medição, o método analítico (*assay*) e os critérios de interpretação dos resultados, que em conjunto asseguram a consistência, a reprodutibilidade e a validade científica do biomarcador em diferentes contextos biomédicos (FDA-NIH *Biomarker Working Group*, 2016).

Biomarcadores podem ser classificados de acordo com suas finalidades específicas, que abrangem desde a identificação de risco até o monitoramento terapêutico. Um dos principais campos em expansão é o da detecção de biomarcadores associados à susceptibilidade ou diagnóstico de doenças, sejam estas amplamente conhecidas ou ainda pouco compreendidas. Além disso, a análise de biomarcadores farmacodinâmicos pode contribuir para a compreensão da relação dose-resposta, auxiliando na definição de regimes terapêuticos mais eficazes (ZAMORA-OBANDO *et al.*, 2022). Abaixo, encontra-se a descrição de classes de biomarcadores de acordo com Zamora-Obando *et al.*, (2022):

- Biomarcadores de susceptibilidade ou risco: indicam a probabilidade de um indivíduo desenvolver uma determinada doença ou condição, mesmo na ausência de sinais clínicos. Seu valor reside principalmente na orientação de medidas preventivas, dado que o indivíduo ainda não foi diagnosticado com a patologia em questão;
- Biomarcadores preditivos: identificados em pacientes já diagnosticados com uma condição médica, permitem prever a resposta a agentes terapêuticos, ambientais ou farmacológicos. Essa categoria tem aplicações que extrapolam os ensaios clínicos, sendo também relevante em estudos de exposição a substâncias como nicotina, etanol e poluentes ambientais;
- Biomarcadores de segurança: Durante a exposição a medicamentos ou agentes ambientais, o organismo pode desencadear alterações bioquímicas detectáveis por biomarcadores. Quando essas alterações indicam possíveis efeitos adversos, tais como toxicidade, os biomarcadores envolvidos são classificados como de segurança. Eles são fundamentais para avaliar a extensão e a natureza de danos potenciais associados a intervenções terapêuticas ou exposições ambientais;
- Biomarcadores diagnósticos: Utilizados para auxiliar na detecção e confirmação de patologias, esses biomarcadores são empregados em diferentes estágios clínicos, geralmente em conjunto com exames médicos convencionais. Sua principal vantagem é a possibilidade de realização de diagnósticos menos invasivos, especialmente por meio de amostras biológicas de fácil coleta, como sangue, urina ou saliva. Isso pode reduzir, por exemplo, a necessidade de biópsias em pacientes com suspeita de câncer;

- Biomarcadores farmacodinâmicos ou de resposta: Essa categoria está relacionada à avaliação da resposta do organismo frente a uma intervenção médica. Permitem a análise qualitativa e quantitativa de alterações bioquímicas que ocorrem durante ou após a exposição a um agente terapêutico ou ambiental. Embora nem sempre reflitam um desfecho clínico direto, são fundamentais em contextos específicos, como o monitoramento da pressão arterial ou o uso da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus;
- Biomarcadores ambientais: A exposição contínua a agentes presentes no ambiente, sejam eles prejudiciais ou não à saúde, torna necessário o monitoramento de seus efeitos no organismo humano. Biomarcadores ambientais permitem a detecção precoce de alterações biológicas relacionadas à presença de contaminantes, além de auxiliar na formulação de estratégias para manter os níveis de exposição dentro de limites seguros, contribuindo assim para a prevenção de agravos à saúde.

Na sessão a seguir, apresentaremos quais são os biomarcadores que podem ser utilizados para identificação da insuficiência respiratória, explorando os possíveis preditores para rastreio diagnóstico da IRA.

3.2 Biomarcadores preditivos para identificação/controle da insuficiência respiratória

Em contextos clínicos e epidemiológicos, o termo preditor refere-se a qualquer variável observável ou mensurável que esteja associada à ocorrência futura de um desfecho de saúde, como o desenvolvimento de uma doença, complicações clínicas ou resposta ao tratamento. Preditores são fundamentais para a estratificação de risco, o diagnóstico precoce e a tomada de decisões clínicas baseadas em evidências (STEYERBERG, 2019).

Um preditor pode ser clínico (pressão arterial elevada), laboratorial (níveis de proteína C reativa), genético, ambiental ou comportamental. Sua utilidade depende da força da associação estatística com o desfecho-alvo e de sua capacidade de melhorar a acurácia de modelos prognósticos ou diagnósticos (MOONS *et al.*, 2015).

A IR pode ser identificada por meio de diferentes preditores clínicos, fisiológicos e laboratoriais, que variam conforme o contexto e a gravidade da condição do indivíduo (LIAO *et al.*, 2021).

Um marcador amplamente empregado é a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (índice de *Horowitz*), que permite avaliar a gravidade da hipoxemia e prever a necessidade de suporte ventilatório em pacientes com SDRA (RANIERI *et al.*, 2012). O índice de *Horowitz* representa a relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). De acordo com seus valores, é possível classificar a gravidade da SDRA – que é uma das causas de IRA: resultados entre 200 e 300 mmHg indicam comprometimento leve; entre 100 e 200 mmHg sugerem grau moderado; e valores inferiores a 100 mmHg caracterizam formas graves da síndrome (ORSCHULIK *et al.*, 2018).

Adicionalmente, escores prognósticos como o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) têm se mostrado eficazes na identificação precoce do risco de falência respiratória, especialmente em pacientes críticos (AKAVIPAT *et al.*, 2019; LAMBDEN *et al.*, 2019).

O APACHE II é um dos instrumentos prognósticos mais amplamente utilizados em UTIs, permitindo a estratificação de gravidade com base em parâmetros fisiológicos, idade e condições crônicas do paciente. Criado por Knaus *et al.*, (1985), o escore emprega variáveis como temperatura, pressão arterial média, frequência cardíaca, parâmetros acidobásicos, eletrólitos séricos, creatinina, hematócrito, leucócitos e a pontuação na Escala de Coma *Glasgow* (ECG), gerando um índice de severidade que se correlaciona com risco de mortalidade. Apesar de ser considerado um preditor robusto em UTIs gerais, o desempenho do APACHE II pode variar conforme o perfil clínico e a complexidade dos pacientes (AKAVIPAT *et al.*, 2019).

Outro escore a ser considerado é o SOFA, o qual foi criado após um consenso em 1994, com a finalidade de quantificar, de maneira objetiva, o grau de disfunção ou falência orgânica ao longo do tempo, tanto em grupos quanto em pacientes individuais. Embora não tenha sido originalmente desenvolvido para prever desfechos, seus idealizadores reconheciam que medidas de disfunção orgânica tendem a se relacionar com mortalidade. Inicialmente associado à sepse, seu uso logo se expandiu para a avaliação da morbidade aguda em diversas condições críticas, baseando-se na pontuação

de seis sistemas — respiratório, cardiovascular, hepático, coagulação, renal e neurológico — cada um variando de 0 a 4, conforme o grau de disfunção (LAMB DEN *et al.*, 2019).

Após a validação inicial, evidenciou-se que tanto o escore total quanto alguns de seus componentes estavam associados à sobrevida nas UTIs, demonstrando que o SOFA máximo alcançado durante a internação apresentava forte correlação com mortalidade, bem como a variação do escore ao longo do tempo (delta SOFA). Dessa forma, além de refletir a progressão da disfunção orgânica, o escore mostrou bom desempenho como discriminador do prognóstico, consolidando-se como ferramenta útil no monitoramento da gravidade em pacientes críticos (LAMB DEN *et al.*, 2019).

Fatores clínicos como idade avançada, presença de comorbidades, taquipneia persistente, uso de musculatura acessória e sinais de fadiga respiratória também são reconhecidos como indicadores precoces de descompensação respiratória (TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2012).

A integração desses preditores em protocolos clínicos e algoritmos de decisão contribui significativamente para intervenções mais precoces e para a redução da mortalidade associada à insuficiência respiratória (TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2012).

Estudo recente conduzido por Ayuso *et al.*, (2022), define como preditores para IR uma PaO₂/FiO₂ menor ou igual a 200mmHg, dado este, passível de cálculo através da coleta de gasometria arterial. Achados radiológicos compatíveis com consolidações pulmonares, congestão ou opacidades em vidro fosco bilaterais também foram citados como preditores de gravidade, passíveis de rastreio. Além disso, a SpO₂ num índice menor de 90%, também foi considerado importante preditor, associado a valores de marcadores séricos como desidrogenase láctica (LDH), proteína C reativa (PCR) e contagem de linfócitos (AYUSO *et al.*, 2022).

Em outra pesquisa recentemente publicada por Zhang *et al.*, (2020), fatores como gênero, idade, temperatura axilar, frequência cardíaca, contagem de leucócitos, contagem de neutrófilos e linfócitos, hemoglobina, contagem de plaquetas, creatina fosfoquinase (CPK), dímero D e troponina cardíaca I de alta sensibilidade foram utilizadas como preditor significativo para disfunção ventilatória em pacientes com IRA decorrentes da COVID-19 (ZHANG *et al.*, 2020).

Num outro estudo realizado por Maia *et al.*, (2024), o qual teve como objetivo desenvolver modelos prognósticos para prever a necessidade de ventilação mecânica invasiva em pacientes com COVID-19, fatores metabólicos e cardiovasculares, além de escores correlatos à gravidade e outros parâmetros vitais, foram citados como importantes preditores. A hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade, associado ao escore SOFA foram identificados como parâmetros a serem observados em pacientes com disfunção ventilatória, além de temperatura, utilização de musculatura acessória durante a ventilação, taquipnéia, queda de SpO₂, além do índice de frequência respiratória-oxigenação (ROX) (MAIA *et al.*, 2024).

Destaca-se, no entanto, que biomarcadores advindos da produção da voz para identificação e/ou exacerbação da IRA ainda têm sido pouco explorados na literatura. Na seção seguinte, serão apresentados os estudos que exploram os potenciais biomarcadores de voz para a detecção da insuficiência respiratória aguda, destacando seu potencial enquanto medidas não invasivas e objetivas capazes de refletir alterações fisiopatológicas do sistema respiratório.

3.3 Biomarcadores de voz para a detecção da Insuficiência Respiratória Aguda.

O uso extensivo de serviços de telemedicina para avaliar condições de saúde por meio de interações remotas tem mostrado potencial para impactar significativamente a saúde pública. Nos últimos anos, biomarcadores derivados da análise de voz e fala têm emergido como ferramentas promissoras para a avaliação não invasiva de diversas condições, especialmente as respiratórias. Essas tecnologias exploram alterações acústicas e prosódicas que refletem o estado da fisiologia respiratória e da musculatura vocal, as quais podem ser diretamente influenciadas por afecções pulmonares (SYED; RASHID; HUSSAIN, 2020; PAHAR; NIESLER, 2021).

A IRA é uma condição crítica caracterizada pela incapacidade do sistema respiratório em manter a troca gasosa adequada (VICENT; TACCONE, 2020). Seu diagnóstico e monitoramento precoces são cruciais. Tradicionalmente, a avaliação depende de métodos como gasometria arterial e espirometria, que podem ser invasivos, caros ou inadequados para um acompanhamento contínuo (PELLEGRINO *et al.*, 2005). Nesse contexto, a análise da voz surge como uma alternativa de baixo custo e acessível (KAUR *et al.*, 2023; FAGHERAZZI *et al.*, 2021).

O estudo de Fagherazzi *et al.*, (2021) destaca que doenças respiratórias, incluindo quadros que podem evoluir para IRA, produzem alterações mensuráveis na voz, configurando-a como uma fonte promissora de biomarcadores para avaliação e monitoramento dessas condições. Os autores descrevem que infecções respiratórias, como a COVID-19, modificam padrões de respiração e a coordenação das pregas vocais, resultando em voz excessivamente soprosa, instabilidade de *pitch*, ruído aumentado no sinal vocal e padrões respiratórios anômalos durante a fala. Tais mudanças geram assinaturas vocais específicas que podem ser identificadas por algoritmos de inteligência artificial, capazes de detectar alterações respiratórias e inferir gravidade clínica com desempenho robusto. O estudo reforça, assim, que a análise de voz constitui um método não invasivo e potencialmente eficaz para o monitoramento remoto de deterioração respiratória, oferecendo perspectivas relevantes para a detecção precoce e acompanhamento da IRA.

O estudo de Kaur *et al.*, (2023) demonstra que a análise vocal, por meio do biomarcador *Respiratory-Responsive Vocal Biomarker* (RRVB) - modelo baseado em aprendizado de máquina, especificamente uma regressão logística, treinado para detectar padrões acústicos na voz que se correlacionam com disfunção respiratória - pode identificar alterações acústicas associadas ao comprometimento respiratório, oferecendo subsídios relevantes para triagem e monitoramento de condições que podem evoluir para IRA. O RRVB, originalmente treinado em pacientes asmáticos, mostrou capacidade de generalização para diferentes doenças respiratórias, incluindo DPOC, doença intersticial pulmonar, tosse persistente e, sobretudo, COVID-19, revelando sensibilidade e especificidade adequadas para distinguir indivíduos com comprometimento respiratório de controles saudáveis. As mudanças fisiológicas decorrentes da disfunção ventilatória, como modificações na estabilidade da emissão vocal, no padrão respiratório e na produção sustentada de vogais, são captadas pelo modelo e sintetizadas em uma pontuação que reflete o grau de semelhança com perfis respiratórios patológicos. Assim, o estudo sustenta que biomarcadores vocais podem atuar como ferramentas digitais não invasivas e escaláveis para detectar precocemente deteriorações respiratórias, constituindo um recurso promissor para vigilância e identificação de quadros que poderiam progredir para IRA.

Como citado anteriormente, a produção da voz é um processo intrinsecamente ligado ao sistema respiratório. A relação entre biomarcadores vocais e a fisiopatologia respiratória já foi explorada em alguns estudos (MAOR *et al.*, 2018; MOHAMED; EL MAGHRABY, 2014), que investigaram desde disfunções cardíacas até pulmonares.

Entretanto, há estudos que consideram que parâmetros de voz podem ser considerados como potenciais biomarcadores para doenças respiratórias (KAUR *et al.*, 2023; SARA *et al.*, 2023; TONG; SOTOLOFF, 2022; TRACEY *et al.*, 2022; XIA; HAN; MASCOLO, 2022; DESPOTOVIC *et al.*, 2021). Nesses estudos, observa-se que há diferentes metodologias consideradas para comprovar tal afirmação: o uso de aprendizagem de máquina (TONG; SATALOFF, 2022) e detecção de COVID-19 através de áudios analisados por softwares (DESPOTOVIC *et al.*, 2021).

Dentre os estudos, nota-se que a grande maioria utiliza a aprendizagem de máquina como quesito para tal constatação (SARA *et al.*, 2023; XIA; HAN; MASCOLO, 2022), enquanto outros estudos apenas comparam a voz patológica com controles saudáveis, para notar se há alterações significativas, não garantindo a identificação de biomarcadores (KAUR *et al.*, 2023; TRACEY *et al.*, 2022).

Numa revisão narrativa de literatura conduzida por Xia; Han; Mascolo (2022), a qual possuía como objetivo revisar e sintetizar as bases de dados públicas, os métodos de aprendizado de máquina e as questões em aberto no campo da triagem automática de condições respiratórias baseada em áudio, notou-se que os modelos de *deep learning* apresentam melhor desempenho, com acurácia superior a 95%, mostrando que a voz pode ser um biomarcador utilizado para triagem de doenças respiratórias. Noutro estudo conduzido por Sara *et al.*, (2023), também de revisão narrativa de literatura, o qual objetivou revisar evidências sobre o uso de biomarcadores vocais como ferramenta diagnóstica não invasiva para detecção de doenças respiratórias, concluiu que biomarcadores vocais, associados à inteligência artificial e aprendizado de máquina, representam uma ferramenta promissora para o monitoramento remoto da saúde.

Outros estudos compararam grupos portadores de doenças respiratórias com controles saudáveis, dentre outros objetivos, para determinar se a voz poderia ser um biomarcador sensível para o diagnóstico de prejuízo pulmonar, analisando parâmetros de voz como F0, HNR, jitter e shimmer, por meio de gravações de voz (KAUR *et al.*, 2023; TRACEY *et al.*, 2022). Em termos de resultados obtidos, houve aumento da F0, indicando

maior tensão laríngea e esforço respiratório. Jitter e shimmer apresentaram valores elevados, refletindo instabilidade fonatória e irregularidade vibratória das pregas vocais associadas à congestão e fadiga respiratória. O HNR diminuiu significativamente, sugerindo maior presença de ruído e aspereza na voz durante o período sintomático, reforçando a voz como um potencial biomarcador de doenças respiratórias (KAUR *et al.*, 2023; TRACEY *et al.*, 2022).

Em conjunto, as evidências desses estudos indicam que parâmetros acústicos da voz desponta como um potencial biomarcador promissor para identificação e monitoramento de doenças respiratórias.

Embora exista uma literatura crescente sobre o uso da voz como indicador de disfunções respiratórias, nenhum estudo até o momento incluiu populações com diagnóstico estabelecido de insuficiência respiratória, correlacionando os parâmetros de voz e dias de internação com desfecho desses pacientes em questão (KAUR *et al.*, 2023; SARA *et al.*, 2023; TRACEY *et al.*, 2022 XIA; HAN; MASCOLO, 2022).

Pretende-se oferecer contribuições relevantes tanto para a prática clínica quanto para o avanço do conhecimento na área da saúde. A comparação entre medidas acústicas e desfechos clínicos pode permitir a identificação de assinaturas vocais sensíveis às alterações fisiopatológicas decorrentes do comprometimento respiratório, fornecendo marcadores objetivos, não invasivos e de fácil obtenção para estratificação de severidade.

A análise da associação entre tais parâmetros e o tempo de internação possibilita avaliação prognóstica, elucidando se variações acústicas precoces são capazes de antecipar trajetórias clínicas mais prolongadas ou desfavoráveis. Assim, o estudo pode consolidar evidências sobre a viabilidade da voz como ferramenta complementar no monitoramento e na predição de desfechos em IRA, contribuindo para aprimorar práticas de triagem, vigilância clínica e alocação de recursos assistenciais.

4. OBJETIVO E HIPÓTESE

O objetivo geral da pesquisa é verificar se parâmetros acústicos da voz podem ser utilizados como biomarcadores para gravidade da IRA.

Particularmente, os objetivos específicos do presente estudo são: i) comparar medidas acústicas de voz em pacientes com IRA e tempo de internação de acordo com o risco de agravamento da IR, analisado a partir do desfecho clínico (óbito ou alta), ii) verificar se essas medidas acústicas e o número de dias de internação estariam relacionadas ao desfecho clínico e, por fim, iii) testar se as medidas acústicas da voz e número de dias de internação poderiam prever a exacerbação da IR.

Assumindo que quanto maior o prejuízo respiratório, maior o dano ao sistema fonatório (KAUR et al., 2023; TONG; SATALOFF, 2022), as hipóteses foram assim definidas:

H1. Pacientes que evoluem para óbito apresentarão diferenças significativas nas medidas acústicas de voz e no número de dias de internação, quando comparados aos pacientes que evoluem para alta hospitalar.

H2. As medidas acústicas da voz e o número de dias de internação estarão associados ao desfecho clínico (alta ou óbito).

H3. As medidas acústicas da voz, isoladamente ou em conjunto com o tempo de internação, terão potencial preditivo para indicar a gravidade da insuficiência respiratória aguda.

A tese que se pretende defender é a de que parâmetros acústicos da voz e tempo de internação possam ser testados como biomarcadores para prever o agravamento da IRA.

5. METODOLOGIA

A presente pesquisa faz parte de um projeto guarda-chuva, derivado de uma iniciativa científica brasileira: Projeto SPIRA (Sistema de detecção Precoce de Insuficiência Respiratória por meio de Análise de Áudio), que propôs investigar como parâmetros de voz e de fala podem ser utilizados para a detecção de acometimentos respiratórios. O SPIRA surgiu inicialmente na pandemia de COVID-19 e deu origem a inúmeras pesquisas científicas. Vale enfatizar que a presente pesquisa, utiliza metodologia de pesquisa semelhante as demais trabalhos de pesquisadores do grupo, dentre eles: Berti et al., 2025; Quirino, 2025; Berti et al., 2023; Svartman et al., 2022.

5.1 Aspectos éticos

Trata-se de um estudo transversal prospectivo e quantitativo. A pesquisa foi aprovada pelo CAAE: 30918120.0.0000.0068 e realizada nas UTIs e enfermarias, do Hospital Beneficente Unimar (HBU) – Marília SP e Beneficência Portuguesa (BP) de São Paulo. Pelo fato de os pacientes estarem internados, foi lido o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e, em seguida, a manifestação sobre o aceite na participação da pesquisa foi registrada (gravada) verbalmente.

5.2 Amostra

A população de interesse para a pesquisa, foram pacientes do sexo masculino e feminino, acima de 18 anos, que estivessem internados com diagnóstico de IR nos hospitais: HBU e BP.

Os critérios de seleção (inclusão) dos participantes na pesquisa foram: pacientes internados; possuir 18 anos ou mais; estarem estáveis do ponto de vista hemodinâmico e ventilatório; com nível de consciência preservado.

Os critérios de exclusão dos participantes na pesquisa foram: pacientes com cirurgia prévia de laringe e/ou traquéia, traqueostomizados ou entubados, instáveis do ponto de vista ventilatório ou quando a produção da fala/voz era um risco para a descompensação da IR; e pacientes com rebaixamento do nível de consciência ou de compreensão.

Considerando os critérios de seleção e exclusão, foram considerados aptos para a pesquisa um total de 93 sujeitos, sendo 63 sujeitos da BP e 30 sujeitos do HBU. Desse total, 47 pacientes estavam internados em leito de enfermaria e 46 pacientes, em leito de UTIs. Os demais dados para caracterização da amostra, são descritos na Tabela 01.

Tabela 01 – Caracterização dos participantes

Parâmetros – média e desvio padrão	Mulheres (n=4)	Homens (n=6)	Mulheres (n=47)	Homens (n=36)
Idade	67,5 ($\pm 28,99$)	66,5 ($\pm 13,43$)	67 ($\pm 29,82$)	75 ($\pm 29,82$)
PAS	125 ($\pm 7,07$)	130,5 ($\pm 1,41$)	126,4 ($\pm 57,16$)	123,6 ($\pm 68,34$)
PAD	85 ($\pm 7,07$)	70,5 ($\pm 8,48$)	72,5 ($\pm 26,09$)	70,3 ($\pm 38,10$)
FC	97 ($\pm 18,38$)	91,3 ($\pm 20,50$)	80,2 ($\pm 26,09$)	79,3 ($\pm 32,72$)
FR	20 (± 0)	21 ($\pm 2,12$)	19,4 ($\pm 9,11$)	18,7 ($\pm 9,52$)
SPO2	93,5 ($\pm 3,53$)	93,5 ($\pm 0,70$)	93,6 ($\pm 39,76$)	95 ($\pm 39,76$)
PaO2	95,5 ($\pm 54,44$)	64,6 ($\pm 42,25$)	71,9 ($\pm 0,41$)	78,3 ($\pm 11,59$)
pCo2	37,70 ($\pm 0,70$)	40,5 ($\pm 4,24$)	40,9 ($\pm 16,98$)	42,3 ($\pm 14,91$)
Ph	7,49 ($\pm 0,02$)	7,54 ($\pm 0,02$)	7,42 ($\pm 3,07$)	7,40 ($\pm 3,44$)
Dias de internação	27 ($\pm 2,12$)	6,3 ($\pm 8,48$)	10,9 ($\pm 0,43$)	10,7 ($\pm 2,46$)

Legenda: FC – Frequência Cardíaca; FR – Frequência Respiratória; PAD – Pressão Arterial Diastólica; PaO2 – Pressão Parcial de Oxigênio; PAS – Pressão Arterial Sistólica; pCo2 – Pressão parcial de CO2; pH – Potencial de Hidrogênio; SPO2 – Saturação Periférica de Oxigênio.

5.3 Procedimento de coleta de dados

O procedimento de coleta de dados foi dividido em quatro etapas:

Etapas 1 – Levantamento de dados demográficos e sinais vitais:

Com relação ao paciente elegível, houve levantamento de dados demográficos através da consulta ao prontuário, sendo registrados os seguintes dados: iniciais do nome, data de nascimento e idade, Código Internacional de Doenças (CID) de internação e sexo. No momento da coleta de voz, também foram registrados os sinais vitais dos pacientes, como: pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio e alguma observação que se julgasse pertinente como, por exemplo, se no momento da coleta o paciente estava fazendo uso de alguma interface ventilatória para oferta de oxigênio suplementar.

Considerando uma janela de 90 dias, correspondentes ao período final da coleta de voz, os pesquisadores consultavam o prontuário dos pacientes de modo a registrar não somente o seu desfecho (alta ou óbito) como também o número de dias de internação.

Etapa 2 – Coleta da voz:

A coleta da voz foi realizada pelo aplicativo *inspirada.ime* desenvolvido pela equipe de pesquisadores do SPIRA. O aplicativo conta com 05 abas as quais foram preenchidas pelo pesquisador discente do programa de pós graduação – nível doutorado, da Universidade Estadual Paulista (UNESP), campus Marília. A coleta foi realizada com auxílio de celulares.

Antes de iniciar a abordagem ao paciente, foi gravado o ruído ambiental por 30 segundos, para que fosse armazenado ao banco de dados Spira-BM. Na abordagem do paciente, era explicado o objetivo da pesquisa e se o paciente aceitava participar. Para a realização da gravação de voz, o telefone celular era posicionado a 30 centímetros da boca do paciente.

A aba de número 1 do aplicativo do SPIRA é uma aba inicial para identificação do paciente, com as iniciais do nome e registro de atendimento hospitalar. Na aba seguinte (aba 2), o TCLE era novamente lido ao paciente. No ato do aceite, um botão de gravação de voz era acionado e o paciente respondia o comando do coletor com a frase “aceito”.

Na aba de número 3 era solicitado ao paciente para que inspirasse e em seguida produzisse a vogal /a/ de forma sustentada (Ex: /aaaaaaaaa/. Um modelo de produção era apresentado ao paciente pelo pesquisador. O paciente iniciava a produção da vogal após o comando do pesquisador e, de imediato, era acionado o botão de ‘gravar’, no aplicativo.

Na aba de número 4, o paciente era solicitado a ler uma frase, a qual segue: “ *O amor ao próximo ajuda a enfrentar essa fase com a força que a gente precisa.*”. O paciente iniciava a leitura após o comando do coletor, que novamente acionou o botão ‘gravar’. No caso de pacientes analfabetos ou que possuíam alguma impossibilidade de leitura, esta etapa era excluída.

Por último, na aba de número 5, o paciente era solicitado a recitar alguma parlenda que conhecia. Exemplos como “batatinha quando nasce” era apresentado aos pacientes pelo coletor. Novamente, o coletor acionava o botão ‘gravar’ para captar a voz. Após, o coletor encerra a coleta, clicando no botão ‘finalizar e enviar’.

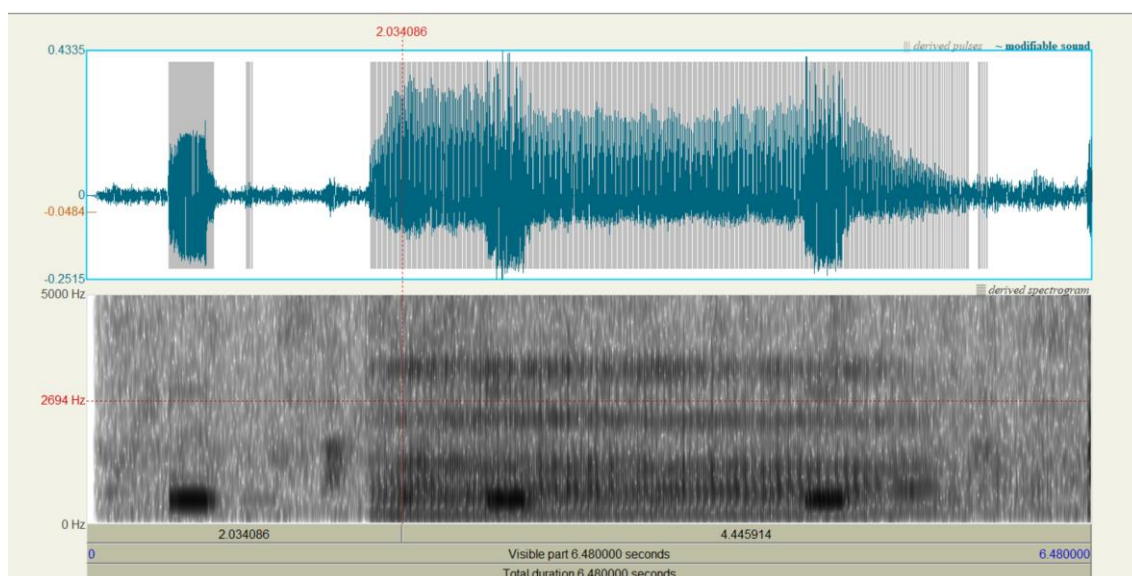
Cabe destacar que, para este estudo, foram utilizados apenas os arquivos de áudio relativos à produção da vogal /a/ sustentada.

Etapa 3 – Análise dos áudios:

Ao fim da coleta, os áudios são enviados ao banco de dados. A análise dos áudios coletados foi realizada membros do LAAC – Laboratório de Análise Articulatória e Acústica da UNESP/Marília. Particularmente, os sujeitos que analisaram acusticamente a produção da voz eram graduandos do último ano do curso de Fonoaudiologia da UNESP ou Pós-Graduandos do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e Comunicação Humana da UNESP/Marília.

Os parâmetros acústicos da voz considerados foram: F0, SDF0, shimmer, jitter e HNR. Todos os parâmetros de voz foram extraídos a partir de uma janela de 3 segundos selecionadas num período estacionário da produção da vogal, ou seja, excluindo-se as porções iniciais e finais da emissão da vogal, utilizando o *software* Praat (versão 6436). A figura 01, abaixo, ilustra a janela do praat em que as medidas da vogal sustentada foram extraídas:

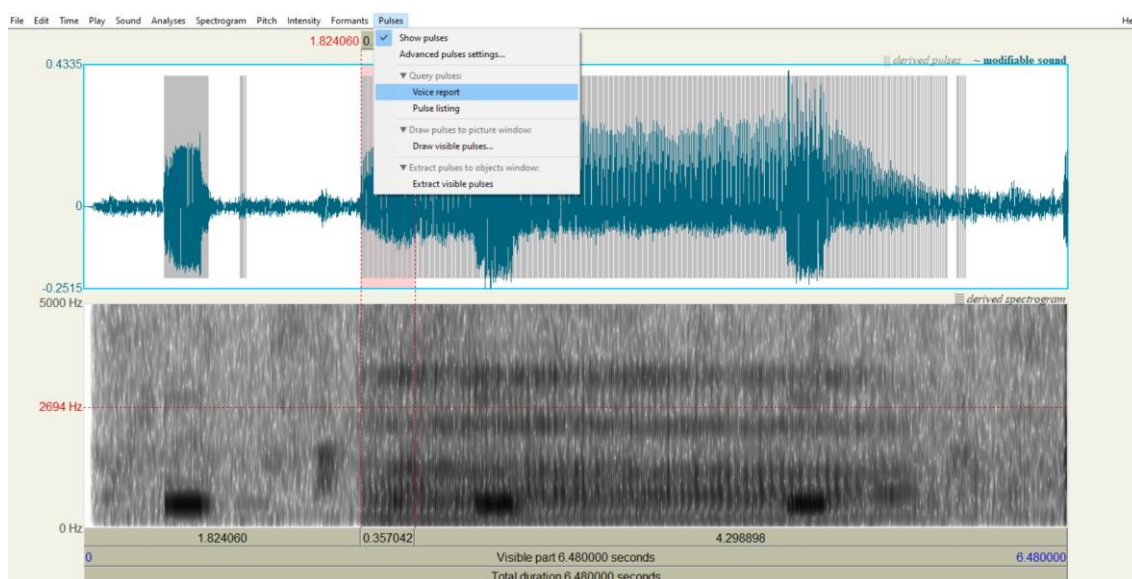
Figura 1 – Análise acústica da vogal sustentada /a/, através do *software* Praat.



Fonte: *software Praat*.

Uma janela de 03 segundos era selecionada, dentro do período mais estável, ou seja, em que a onda apresentada no oscilograma (primeira janela do Praat) apresentava menor variabilidade. A partir da seleção realizada, extraía-se, com o uso do software, os parâmetros acústicos de voz mencionados, como demonstrado na figura 2 a seguir:

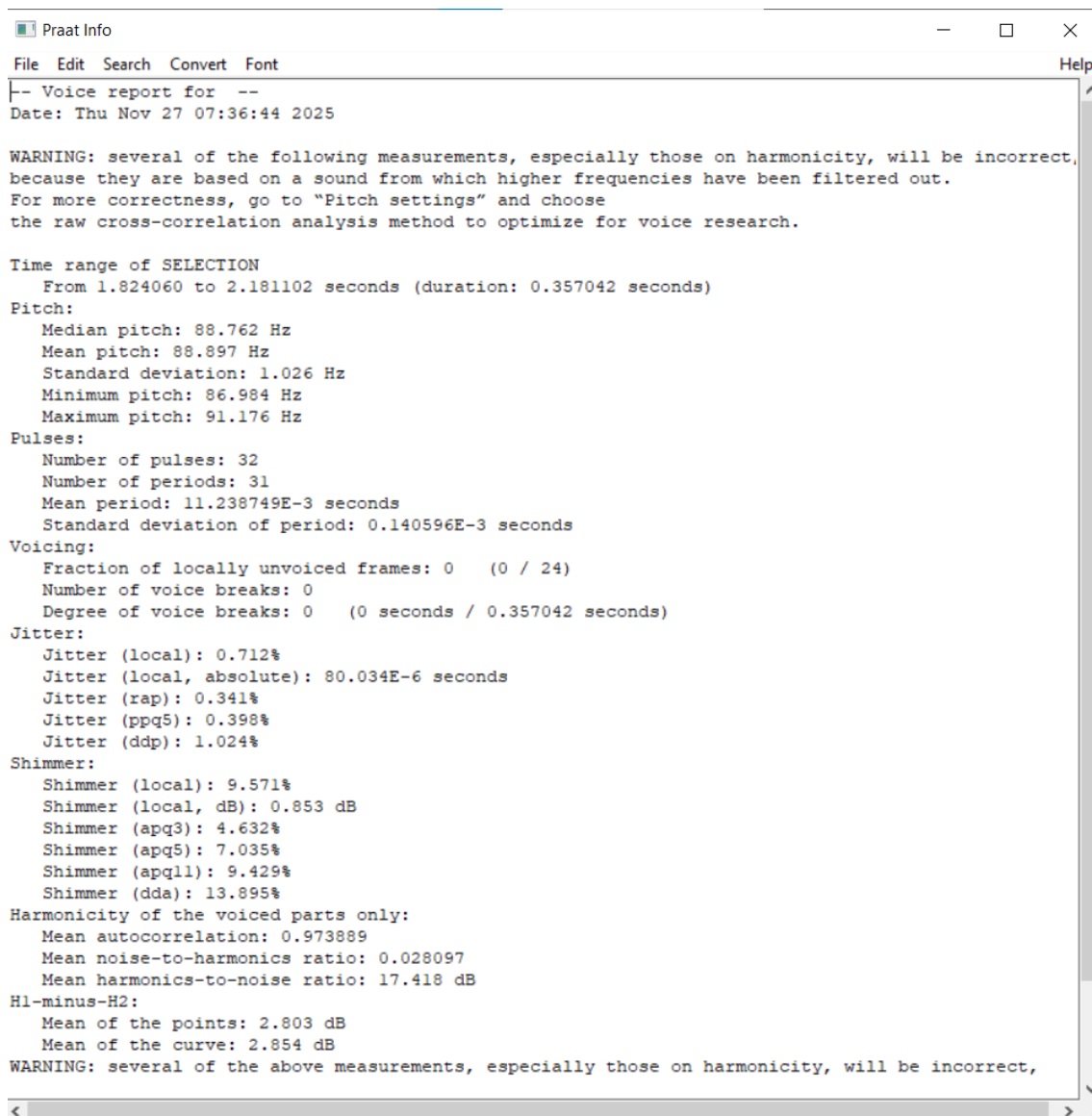
Figura 2 – Análise de trecho da vogal sustentada /a/ e geração de relatório de voz.



Fonte: *software Praat*.

A partir das medidas acústicas extraídas do trecho de voz selecionado, gerava-se um relatório tal como demonstrado na figura 3 abaixo:

Figura 3 – Relatório de análise de voz.



```

Praat Info
File Edit Search Convert Font Help
-- Voice report for --
Date: Thu Nov 27 07:36:44 2025

WARNING: several of the following measurements, especially those on harmonicity, will be incorrect,
because they are based on a sound from which higher frequencies have been filtered out.
For more correctness, go to "Pitch settings" and choose
the raw cross-correlation analysis method to optimize for voice research.

Time range of SELECTION
  From 1.824060 to 2.181102 seconds (duration: 0.357042 seconds)
Pitch:
  Median pitch: 88.762 Hz
  Mean pitch: 88.897 Hz
  Standard deviation: 1.026 Hz
  Minimum pitch: 86.984 Hz
  Maximum pitch: 91.176 Hz
Pulses:
  Number of pulses: 32
  Number of periods: 31
  Mean period: 11.238749E-3 seconds
  Standard deviation of period: 0.140596E-3 seconds
Voicing:
  Fraction of locally unvoiced frames: 0 (0 / 24)
  Number of voice breaks: 0
  Degree of voice breaks: 0 (0 seconds / 0.357042 seconds)
Jitter:
  Jitter (local): 0.712%
  Jitter (local, absolute): 80.034E-6 seconds
  Jitter (rap): 0.341%
  Jitter (ppq5): 0.398%
  Jitter (ddp): 1.024%
Shimmer:
  Shimmer (local): 9.571%
  Shimmer (local, dB): 0.853 dB
  Shimmer (apq3): 4.632%
  Shimmer (apq5): 7.035%
  Shimmer (apq11): 9.429%
  Shimmer (dda): 13.895%
Harmonicity of the voiced parts only:
  Mean autocorrelation: 0.973889
  Mean noise-to-harmonics ratio: 0.028097
  Mean harmonics-to-noise ratio: 17.418 dB
H1-minus-H2:
  Mean of the points: 2.803 dB
  Mean of the curve: 2.854 dB
WARNING: several of the above measurements, especially those on harmonicity, will be incorrect,

```

Fonte: *software Praat*.

A partir do relatório das medidas de voz, anotava-se em uma planilha do excel os valores correspondentes à: F0 (Hz), SDF0 (Hz), quebras da voz (%), jitter (%), shimmer (%), HNR (Db).

Etapa 4 – Interpretação dos dados e elaboração dos resultados da pesquisa

Uma análise estatística descritiva e inferencial foi feita com os dados usando o *software* STATISTICA 7.0.

Na análise comparativa entre os sujeitos com e sem agravamento de IR, interpretada a partir do desfecho clínico (alta e óbito), foi utilizada a ANOVA fatorial considerando-se como fatores o desfecho e o sexo, e como variáveis dependentes todos os parâmetros de voz e o número de dias de internação.

Para análise de correlação, utilizou-se o teste de Correlação de Spermann de modo que os parâmetros de voz e o número de dias de internação fossem correlacionados ao desfecho clínico: óbito vs alta.

Para a análise preditiva para o agravamento da IR, adotou-se o modelo de regressão logística com entrada simultânea de variáveis, com o objetivo de avaliar a contribuição de cada parâmetro acústico na predição do desfecho. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$ para todas as análises. O coeficiente de determinação ajustado da regressão foi de $R^2 = 0,59$, indicando que os parâmetros inseridos explicaram aproximadamente 59% da variância entre os grupos.

6. RESULTADOS

Os resultados do presente estudo serão apresentados de acordo com os objetivos estabelecidos, são eles: i) comparar medidas acústicas de voz e tempo de internação de pacientes com IRA de acordo com o risco de exacerbação da IR, analisado a partir do desfecho (óbito ou alta), ii) verificar se essas medidas acústicas e número de dias de internação estariam relacionadas ao desfecho e, por fim, iii) testar se as medidas acústicas e número de dias de internação da voz poderiam prever a exacerbação da IR.

6.1 Comparação dos parâmetros acústicos de voz e dias de internação de acordo com o desfecho

A tabela 2, a seguir, apresenta os valores médios e seus respectivos desvio-padrão dos parâmetros acústicos da voz, bem como do número de dias de internação.

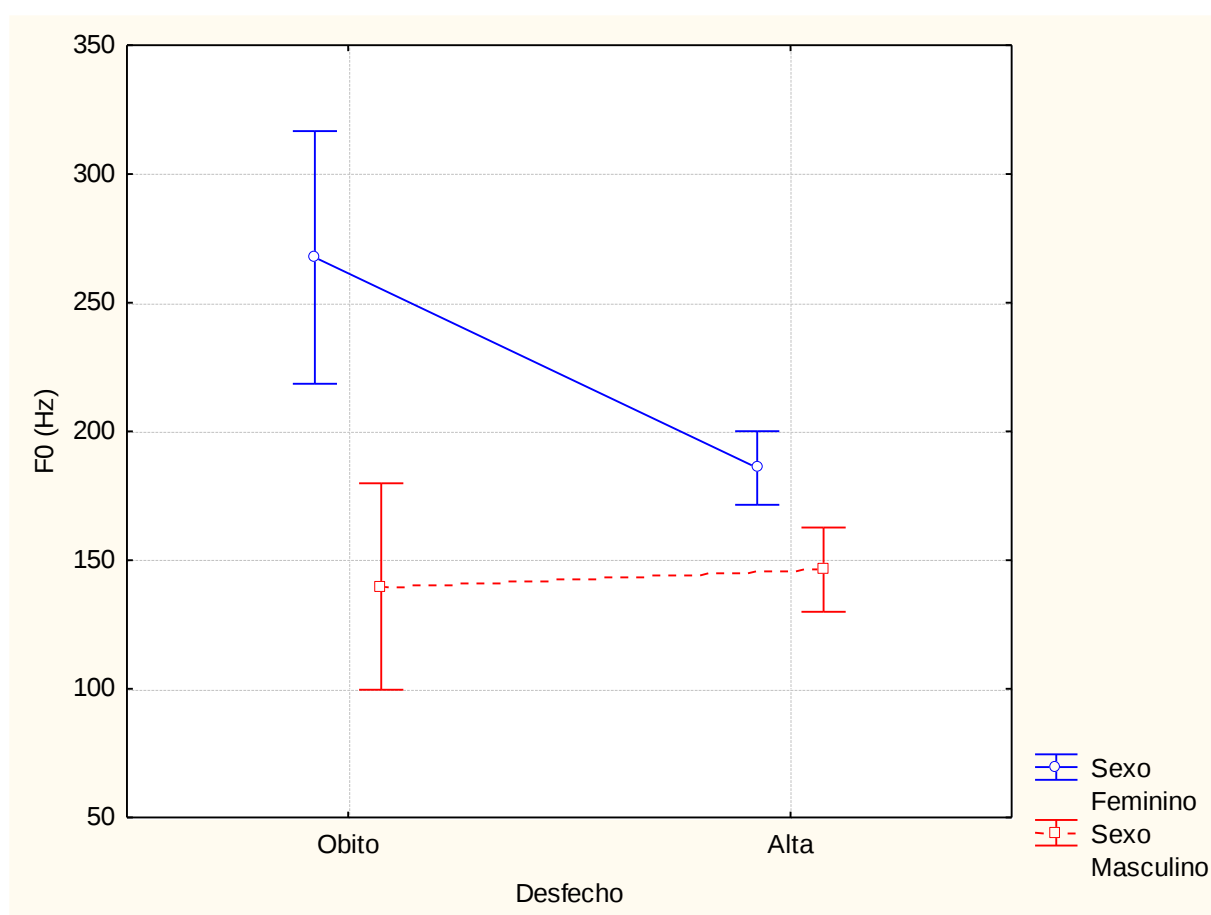
Tabela 2 - Valores médios e seus respectivos desvio-padrão dos parâmetros acústicos da voz e número de dias de internação

Parâmetros Acústicos de voz	Pacientes com agravamento da IR (óbito) (n=10)		Pacientes sem agravamento da IR (alta) (n=83)	
	Mulheres (n=4)	Homens (n=6)	Mulheres (n=47)	Homens (n=36)
F0 (Hz)	267,62 ($\pm 114,02$)	139,73 ($\pm 25,33$)	185,80 ($\pm 53,65$)	146,31 ($\pm 34,88$)
SDF0 (Hz)	74,87 ($\pm 34,08$)	14,76 ($\pm 9,82$)	20,98 ($\pm 25,22$)	10,96 ($\pm 11,60$)
Jitter (%)	3,04 ($\pm 2,18$)	1,54 ($\pm 0,81$)	1,27 ($\pm 1,22$)	1,24 ($\pm 1,21$)
Shimmer (%)	14,23 ($\pm 5,59$)	10,74 ($\pm 3,71$)	9,16 ($\pm 4,21$)	9,39 ($\pm 4,10$)
HNR (dB)	9,43 ($\pm 2,66$)	11,99 ($\pm 5,21$)	14,49 ($\pm 5,44$)	15,19 ($\pm 4,45$)
Dias de internação	27 ($\pm 44,96$)	6,33 ($\pm 4,45$)	10,95 ($\pm 8,84$)	10,75 ($\pm 12,89$)

Uma série de ANOVAS Fatoriais foram feitas para comparar os parâmetros acústicos da voz e número de dias de internação em função do agravamento da IR (desfecho clínico) e do sexo.

No que refere aos valores de F0, a ANOVA fatorial mostrou um efeito significativo para o sexo ($F(1,89)=24,64$, $p<0,01$), para o desfecho clínico ($F(1,89)=4,98$, $p=0,02$), assim como para a interação entre sexo e desfecho clínico ($F(1,89)=6,87$, $p=0,01$). Pelo fato de a interação ter sido significativa, utilizou-se o teste *post-hoc* de Tukey para identificar onde residia a diferença. Observou-se que os valores de F0 diferenciam o desfecho apenas para as mulheres ($p=0,01$). O gráfico 01 ilustra os resultados encontrados.

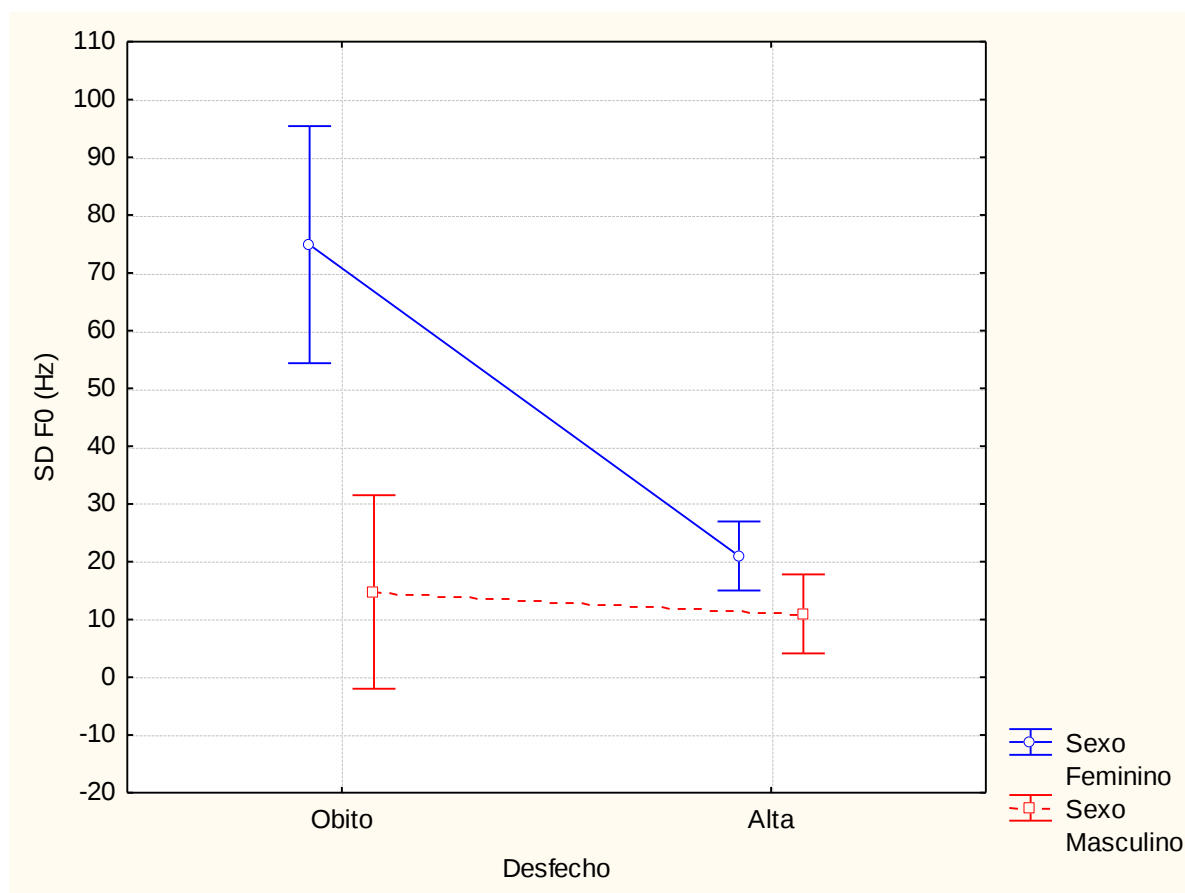
Gráfico 01: Diferenças entre os valores de F0 de acordo com o sexo e com o desfecho.



Em relação às medidas de SDF0, a ANOVA Fatorial mostrou diferenças significativas para sexo ($F(1,89)=24,76$, $p<0,01$), para o desfecho clínico

($F(1,89)=16,76, p<0,01$), assim como para a interação entre sexo e desfecho clínico ($F(1,89)=12,63, p<0,01$). Pelo fato de a interação ter sido significativa, utilizou-se o teste *post-hoc* de *Tukey* para identificar onde residia a diferença. Observou-se que os valores de SDF0 diferenciam o desfecho clínico apenas para as mulheres ($p<0,01$). O gráfico 02 ilustra os resultados encontrados:

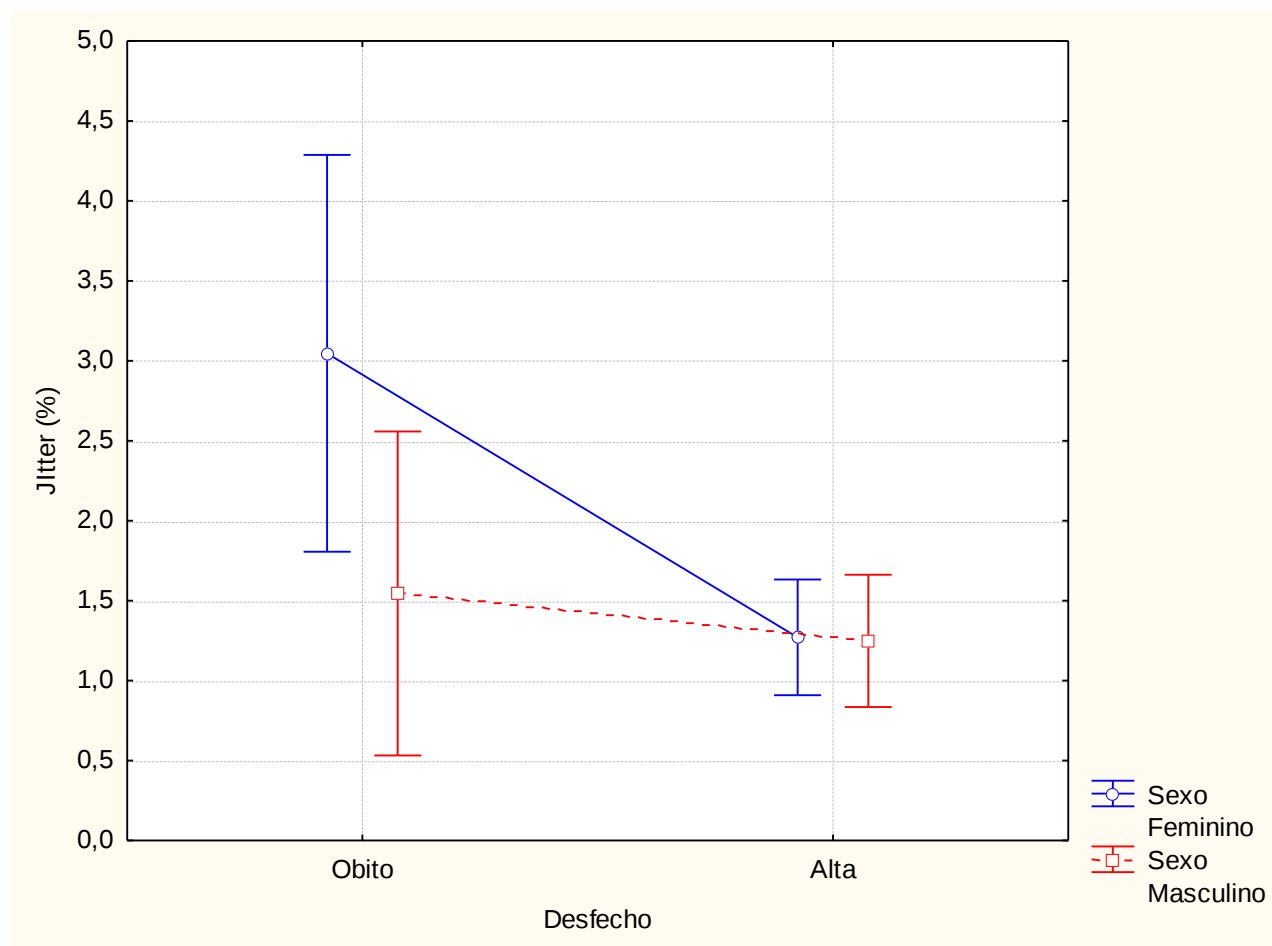
Gráfico 02: Diferenças entre os valores de SDF0 de acordo com o sexo e com o desfecho.



No tocante aos valores de jitter, a ANOVA Fatorial mostrou uma diferença estatisticamente significativa apenas para o desfecho clínico ($F(1,89)= 5,91, p=0,01$), de modo que pacientes que apresentaram agravamento da IR indo à óbito apresentaram valores superiores de jitter em relação aos pacientes que não tiveram agravamento da IR, os quais receberam alta (2,14% para os pacientes que foram à óbito e 1,26% para pacientes que tiveram alta). Não houve diferenças estatisticamente significativas para

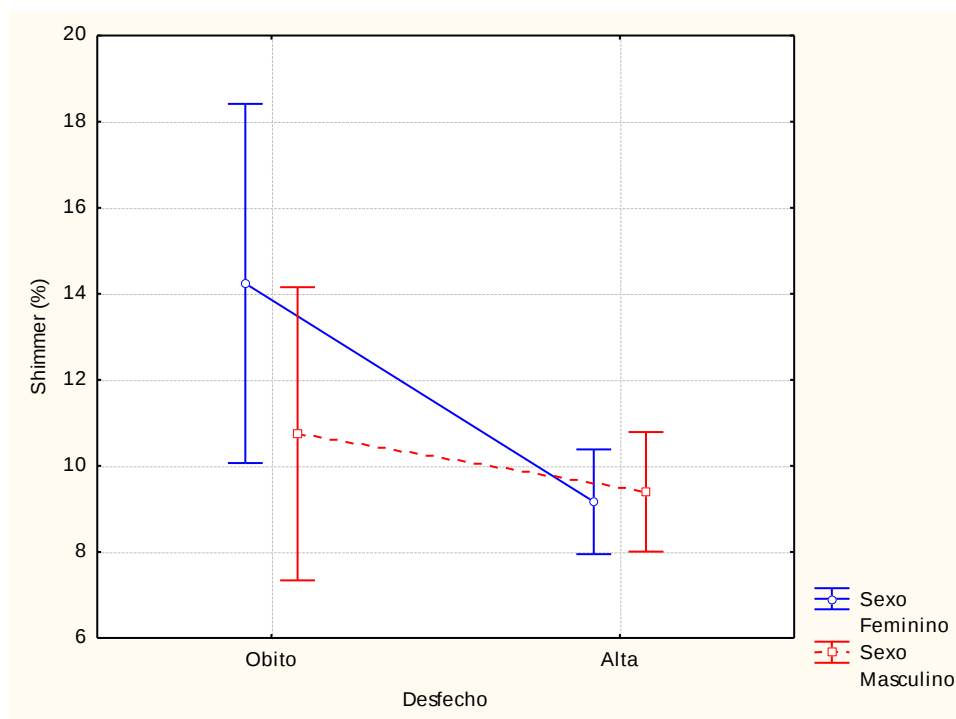
efeito do sexo ($F(1,89)=3,19$, $p=0,07$), nem para a interação entre sexo e desfecho clínico ($F(1,89)=3,01=0,08$). O gráfico 03, a seguir, ilustra os resultados reportados:

Gráfico 03: Diferenças entre os valores de jitter de acordo com o sexo e com o desfecho.



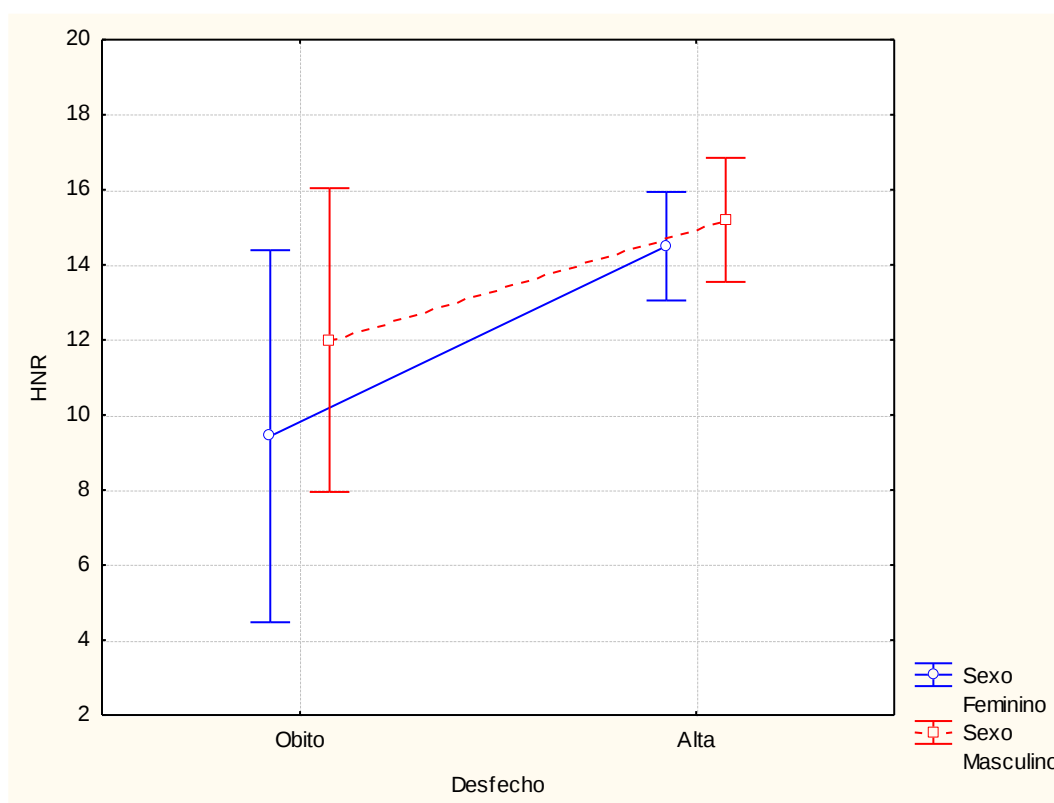
Em relação aos valores de shimmer, a ANOVA Fatorial mostrou uma diferença estatística apenas para o desfecho ($F(1,89)= 5,01$, $p=0,02$), de modo que pacientes que tiveram agravamento da IR indo à óbito, apresentaram valores superiores de jitter em relação aos pacientes que não tiveram agravamento da IR recebendo alta (12,14% para os pacientes que foram à óbito e 9,26% para pacientes que tiveram alta). Não houve diferenças estatisticamente significativas para efeito do sexo ($F(1,89)=1,29$, $p=0,25$), nem para a interação entre sexo e desfecho clínico ($F(1,89)=1,68$, $p=0,19$). O gráfico 04, a seguir, ilustra os resultados reportados:

Gráfico 04: Diferenças entre os valores de shimmer de acordo com o sexo e com o desfecho.



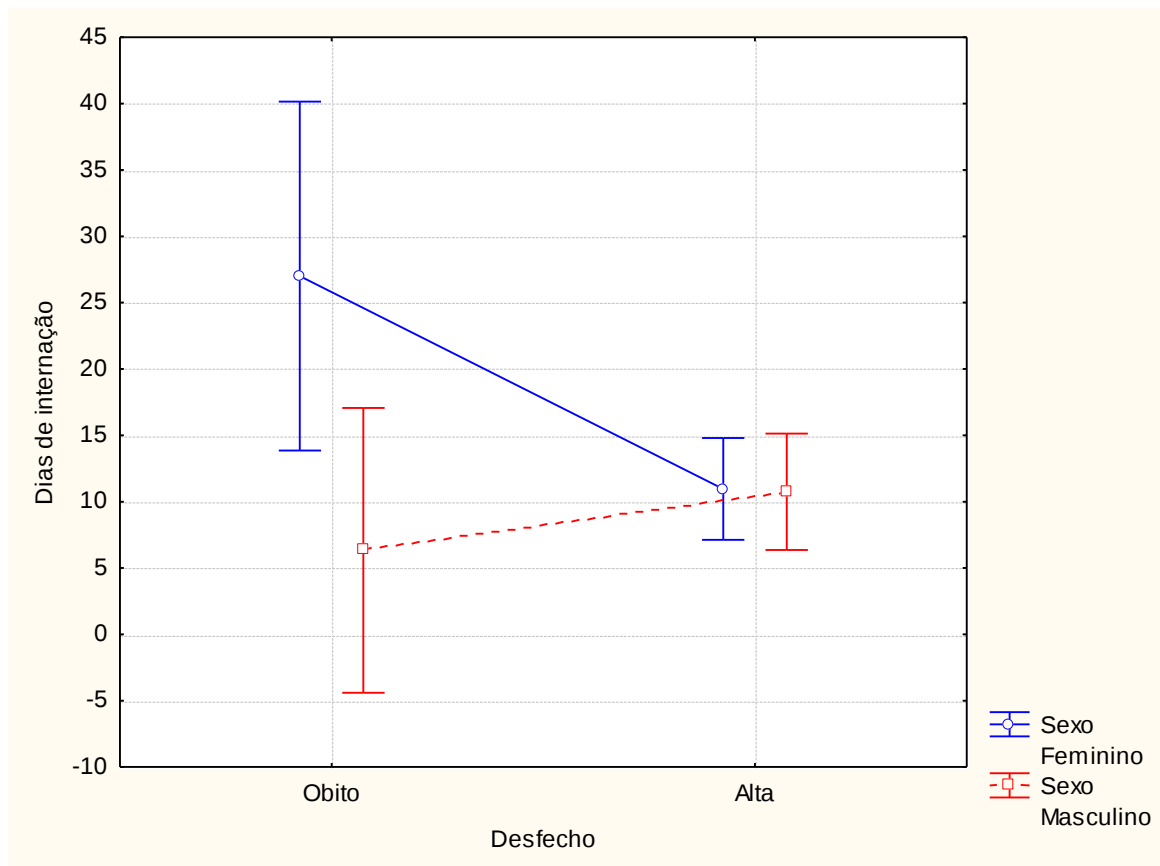
Em relação ao parâmetro HNR, a ANOVA Fatorial mostrou a mesma tendência, isto é, um efeito estatisticamente significativo apenas para o desfecho clínico ($F(1,89)=5,88$, $p=0,01$), mas não para o sexo ($F(1,89)=0,91$, $p=0,34$) nem para a interação entre sexo e desfecho clínico ($F(1,89)=0,29$, $p=58$). Os pacientes que tiveram agravamento da IR apresentaram menor valor de HNR comparativamente aos pacientes que tiveram alta (10,97 e 10,80 respectivamente). Os resultados reportados são ilustrados no gráfico a seguir:

Gráfico 05: Diferenças entre os valores de HNR de acordo com o sexo e com o desfecho.



Por fim, quanto ao número de dias de internação, a ANOVA Fatorial mostrou um efeito significativo para o sexo ($F(1,89) = 5,34$, $p=0,02$) e para a interação entre sexo e desfecho clínico ($F(1,89)=5,13$, $p=0,02$), mas não para o desfecho como efeito principal ($F(1,89)=1,65$, $p=0,20$). O teste *post-hoc* de *Tukey* foi utilizado para identificar a diferença na interação entre sexo*desfecho clínico. Observou-se que a diferença do número de dias de internação se dá somente para as mulheres, de modo que mulheres que agravaram a IR permaneceram mais tempo internadas do que as mulheres que tiveram alta (27 e 10 dias, respectivamente). Os resultados obtidos estão ilustrados no gráfico abaixo:

Gráfico 06: Diferenças entre o número de dias de internação de acordo com o sexo e com o desfecho clínico.



Em síntese, a análise comparativa entre os parâmetros vocais e os dias de internação em função da gravidade da IR evidencia efeitos principais distintos: observam-se diferenças significativas relacionadas ao sexo e ao desfecho clínico para F0, SDF0 e número de dias de internação. Em contraste, para jitter, shimmer e HNR, identifica-se apenas um efeito principal associado ao desfecho clínico, sem influência significativa do sexo.

6.2. Análise de Correlação entre os parâmetros de voz e dias de internação com o desfecho clínico

Para responder o segundo objetivo, ou seja, verificar se medidas acústicas e o número de dias de internação estariam relacionadas ao desfecho clínico, uma análise de correlação foi feita a partir do teste de Correlação de *Spearman*.

Foram correlacionadas individualmente todas as variáveis dependentes – F0, SDF0, jitter, shimmer, HNR e número de dias de internação com o agravamento da IR, analisado a partir do desfecho clínico: óbito vs alta. Os resultados obtidos nesta análise são apresentados na tabela 3, abaixo:

Tabela 3: Correlação entre o desfecho e os parâmetros acústicos e dias de internação.

Variáveis dependentes	Agravamento da IR – desfecho clínico Valor de r	Valor de p
F0	-0,007	p>0,05
SDF0	-0,23	p<0,05
Jitter	-0,22	p<0,05
Shimmer	-0,18	p>0,05
HNR	0,22	p<0,05
Dias de internação	0,11	p>0,05

Conforme evidenciado na tabela apresentada, apenas os parâmetros SDF0, jitter e HNR demonstraram correlação significativa com o agravamento da insuficiência respiratória. Observou-se que menores valores de jitter e SDF0 associaram-se aos indivíduos que evoluíram para alta domiciliar, enquanto maiores valores de HNR também se associaram a este mesmo grupo. Tomados juntos, os resultados da correlação sugerem uma associação entre menores perturbações acústicas a um melhor desfecho clínico.

6.3. Análise preditiva para o agravamento da IR

Para identificar as variáveis preditoras para o agravamento da IR a partir do desfecho clínico (óbito vs alta), foi realizada uma análise de regressão logística binária utilizando o método de seleção de variáveis *backward stepwise*, a fim de responder ao terceiro objetivo: testar se as medidas acústicas da voz e o número de dias de internação poderiam prever a exacerbação da IR.

Inicialmente, o modelo começa com todas as variáveis que apresentaram $p < 0,20$ na análise univariada, ou seja, F0, SDF0, jitter, shimmer, HNR e número de dias de internação. O procedimento *backward* remove as variáveis que não contribuem significativamente para a predição do desfecho clínico. No modelo final, permanecem apenas as variáveis que mantiveram $p < 0,05$.

A tabela 4 abaixo apresenta os resultados encontrados no modelo em todas as etapas.

Tabela 4 - Resultados encontrados no modelo *backward* em todas as etapas

		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Etapa 1 ^a	FO (Hz)	,002	,006	,071	1	,789	1,002
	DPFO (Hz)	,017	,017	,945	1	,331	1,017
	JITTER (%)	-,072	,324	,049	1	,824	,931
	SHIMMER	,047	,119	,154	1	,695	1,048
	HNR (Db)	-,109	,115	,893	1	,345	,897
	DIAS DE INTERNAÇÃO	,010	,020	,227	1	,633	1,010
	Constante	-1,956	2,393	,668	1	,414	,141
Etapa 2 ^a	FO (Hz)	,002	,006	,087	1	,768	1,002
	DPFO (Hz)	,015	,015	,957	1	,328	1,015
	SHIMMER	,035	,108	,106	1	,745	1,036
	HNR (Db)	-,107	,114	,883	1	,347	,898
	DIAS DE INTERNAÇÃO	,010	,020	,227	1	,634	1,010
	Constante	-1,946	2,398	,659	1	,417	,143
Etapa 3 ^a	DPFO (Hz)	,018	,012	2,113	1	,146	1,018
	SHIMMER	,036	,107	,112	1	,738	1,037
	HNR (Db)	-,099	,112	,790	1	,374	,905
	DIAS DE INTERNAÇÃO	,010	,020	,243	1	,622	1,010
	Constante	-1,809	2,353	,591	1	,442	,164
Etapa 4 ^a	DPFO (Hz)	,018	,012	2,198	1	,138	1,018

	HNR (Db)	-,121	,090	1,805	1	,179	,886
	DIAS DE INTERNAÇÃO	,012	,019	,352	1	,553	1,012
	Constante	-1,175	1,346	,762	1	,383	,309
Etapa 5 ^a	DPFO (Hz)	,018	,012	2,219	1	,136	1,018
	HNR (Db)	-,124	,089	1,943	1	,163	,883
	Constante	-,992	1,284	,597	1	,440	,371
Etapa 6 ^a	DPFO (Hz)	,026	,011	5,918	1	,015	1,027
	Constante	-2,783	,485	32,912	1	,000	,062

a. Variável(is) inserida(s) no passo 1: FO (Hz), DPFO (Hz), JITTER (%), SHIMMER, HNR (Db), DIAS DE INTERNAÇÃO.

Conforme os resultados dos modelos apresentados na tabela acima, apenas o SDF0 permaneceu como preditor significativo do desfecho clínico. O modelo final (Etapa 6) indicou que valores mais altos de SDF0 aumentaram a chance de ocorrência do desfecho clínico ($B = 0,026$; $SE = 0,011$; $Wald = 5,918$; $p = 0,015$). O efeito corresponde a um aumento de 2,7% na probabilidade do desfecho clínico para cada unidade adicional de SDF0 ($OR = 1,027$; $IC95\% \approx 1,005-1,050$). Nenhuma das demais variáveis acústicas (F0, jitter, shimmer, HNR) ou clínica (dias de internação) apresentou associação significativa e, portanto, foram removidas nas etapas subsequentes pelo método *forward*.

7. DISCUSSÃO

A presente pesquisa teve como objetivo i) comparar as medidas acústicas de voz e o número de dias de internação entre pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA) que evoluíram para alta hospitalar ou óbito (desfecho clínico); ii) verificar a associação entre as medidas acústicas, os dias de internação e o desfecho clínico; e iii) avaliar o potencial das medidas acústicas da voz e dos dias de internação como preditores do agravamento da IRA. Assumindo que quanto maior o prejuízo respiratório, maior o dano ao sistema fonatório (KAUR *et al.*, 2023), as hipóteses foram assim definidas: H1. Pacientes que evoluem para óbito apresentarão diferenças significativas nas medidas acústicas de voz e no número de dias de internação, quando comparados aos pacientes que evoluem para alta hospitalar. H2. As medidas acústicas da voz e o número de dias de internação estarão associados ao desfecho clínico (alta ou óbito). H3. As medidas acústicas da voz, isoladamente, ou em conjunto com o tempo de internação, terão potencial preditivo para indicar a gravidade da insuficiência respiratória aguda.

O presente estudo, trata-se de uma pesquisa transversal prospectiva e quantitativa com metodologia inovadora a qual empregou o uso de *smartphones*, num ambiente de ruído não controlado acusticamente, onde, ainda assim, os valores obtidos nesta pesquisa, foram compatíveis com os valores reportados na literatura. O presente estudo incluiu 93 pacientes internados por IRA. O grupo de pacientes foi dividido de acordo com o agravamento da IR, classificado *a posteriori* de acordo com o desfecho clínico (alta vs óbito). Desta forma, discutiremos quais hipóteses foram corroboradas integral ou parcialmente, a partir dos achados do presente estudo.

7.1. Comparação das medidas acústicas e o número de dias de internação entre pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA) que evoluíram para alta hospitalar ou óbito

Assumiu-se na primeira hipótese que pacientes que evoluem para óbito apresentariam diferenças significativas nas medidas acústicas de voz e no número de dias de internação, quando comparados aos pacientes que evoluem para alta hospitalar. Esta hipótese se confirmou integralmente. Todos os parâmetros adotados na análise, a saber: F0, SDF0, jitter, shimmer, HNR e número de dias de internação apresentaram diferenças

significativas em relação ao desfecho clínico. Particularmente, os parâmetros de F0, SDF0 e número de dias de internação apresentaram efeito significativo para sexo e desfecho clínico. Esses resultados corroboraram a hipótese de que pacientes que evoluem a óbito mostram diferenças nas medidas acústicas de voz e dias de internação, evidenciando o impacto da IRA na produção da voz.

Vários são os autores que mostraram que a IRA prejudica o processo de produção de voz (BAUSER *et al.*, 2025; BERTI *et al.*, 2025; WEGLARZ *et al.*, 2025; FELTRIN *et al.*, 2024; GUETHS, 2024; ASIAEE *et al.*, 2022; MAOR *et al.*, 2020; HASSAN *et al.*, 2018; HAMDAM *et al.*, 2017; LOURENÇO; COSTA; FILHO, 2014 DOGAN *et al.*, 2007), visto que, a produção vocal depende da integridade do fluxo aéreo, da pressão subglótica, da coordenação respiratória e da vibração eficiente das pregas vocais, de modo que algum comprometimento pulmonar pode repercutir de forma detectável nos parâmetros acústicos da voz (ELSHEBL; MOHAMED; AHMED, 2025).

No que se refere a cada uma das medidas acústicas, verificou-se em relação ao F0 e SDF0 que mulheres que evoluem a óbito têm maiores valores do que as mulheres do grupo que tiveram alta (com uma diferença de 81,82 Hz para F0 e 53,89 Hz para SDF0).

Com base no estudo de Tong; Sataloff (2022), o aumento da F0 e do SDF0 em pacientes do sexo feminino com IR, pode ser explicado por mecanismos fisiológicos relacionados à interação entre suporte respiratório e controle laríngeo. A redução da pressão subglótica decorrente do comprometimento ventilatório leva a ajustes compensatórios, como aumento da tensão das pregas vocais e maior recrutamento da musculatura extrínseca da laringe, resultando em elevação da F0 (TONG; SATALOFF, 2022). Paralelamente, a instabilidade do fluxo aéreo e a fadiga da musculatura respiratória comprometem a coordenação pneumofonoarticulatória, produzindo maior variabilidade na F0 (TONG; SATALOFF, 2022). Em mulheres, características anatômicas (pregas vocais mais curtas e menos espessas) e possíveis influências hormonais podem potencializar essas alterações, amplificando a instabilidade vibratória em contextos de estresse respiratório (SANTOS; BRASOLOTTO, 2011).

Os parâmetros de jitter, shimmer e HNR mostraram diferenças para o desfecho independentemente do sexo, de modo que para jitter e shimmer os pacientes que apresentam agravamento da IR, indo a óbito, apresentam valores superiores em relação a pacientes que não tiveram agravamento; enquanto para o HNR os pacientes que tiveram

agravamento da IR apresentaram menor valor quando comparados aos pacientes que tiveram alta.

Embora não se possa fazer uma comparação direta com os estudos existentes na literatura, uma vez que a metodologia difere e a comparação dos pacientes com problemas respiratórios foi feita em relação aos controles, é possível destacar a tendência geral dos resultados obtidos, a saber: de maiores valores de F0, SDF0, jitter e shimmer e menor valor de HNR para os pacientes em relação aos controles.

Hamdan *et al.* (2017) investigaram a prevalência de sintomas fonatórios, bem como achados perceptivo-auditivos, acústicos e aerodinâmicos em indivíduos com asma, em comparação a um grupo controle. A amostra foi composta por 50 participantes, sendo 31 pacientes asmáticos e 19 indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo. Entre os resultados acústicos, observou-se valor de shimmer significativamente maior no grupo asmático em relação ao grupo controle ($4,81 \pm 2,37$ vs. $3,47 \pm 1,52$; $p = 0,037$). Segundo os autores, esse achado pode ser explicado pelo comprometimento do padrão expiratório característico da asma. A diminuição da capacidade pulmonar pode resultar em redução da pressão subglótica e da amplitude do fluxo aéreo no momento em que o ar atravessa a glote, interferindo na estabilidade da vibração das pregas vocais. Além disso, os autores destacam que a expiração restrita nesses pacientes frequentemente leva ao aumento do recrutamento de músculos respiratórios acessórios, especialmente da musculatura abdominal, como estratégia compensatória para manutenção da ventilação. Esse mecanismo pode favorecer a hiperinsuflação pulmonar e o deslocamento inferior do diafragma, provocando alterações nas pressões intratorácica e intra-abdominal. Adicionalmente, foram descritos padrões anormais de fechamento glótico, assimetrias de fase e amplitude vibratória e presença de secreções nas pregas vocais de indivíduos asmáticos, fatores que também podem contribuir para maior irregularidade vibratória.

Dogan *et al.* (2007) realizaram um estudo com 40 indivíduos portadores de asma com o objetivo de avaliar a qualidade vocal em pacientes com asma leve a moderada em comparação a um grupo controle, utilizando métodos de avaliação subjetivos e objetivos. Os resultados evidenciaram alterações significativas em parâmetros acústicos da voz nos pacientes asmáticos. Observou-se maior valor de shimmer no grupo com asma, tanto em mulheres quanto em homens (grupo controle: mulheres 2,26%; homens 2,38% / asmáticos: mulheres 3,04%; homens 4,75%). De forma semelhante, os valores de jitter

também foram superiores no grupo asmático (grupo controle: mulheres 0,77%; homens 0,64% / asmáticos: mulheres 4,56%; homens 1,09%). Além disso, a HNR apresentou valores menores no grupo com asma, com diferença significativa particularmente entre as mulheres asmáticas (0,10 dB). Segundo os autores, a maior ocorrência de alterações nos parâmetros de perturbação de frequência e amplitude, representados por jitter e shimmer, indica comprometimento da periodicidade de curta duração das vibrações das pregas vocais em indivíduos asmáticos. No estudo, observou-se que mulheres com asma apresentaram elevação significativa em ambos os parâmetros quando comparadas ao grupo controle, enquanto, entre os homens asmáticos, o aumento significativo foi mais evidente no shimmer. Tais achados são compatíveis com a percepção clínica frequentemente descrita nessa população, caracterizada por maior presença de sopro e rouquidão vocal.

Os resultados dos estudos de Hamdam *et al.*, (2017) e Dogan *et al.*, (2007) apresentam convergência com os achados do presente estudo, uma vez que pacientes com IRA também demonstraram elevação dos valores de jitter, shimmer e SDF0, associada à redução do HNR. Tais alterações acústicas refletem maior instabilidade na frequência fundamental, maior variabilidade na amplitude vibratória e aumento da componente de ruído na emissão vocal. Considerando que a produção vocal depende diretamente da adequada interação entre os sistemas respiratório e fonatório, alterações na mecânica respiratória, como aquelas observadas em doenças pulmonares, podem comprometer o suporte aerodinâmico da fonação, resultando em irregularidade vibratória das pregas vocais. Assim, de modo semelhante ao observado em indivíduos asmáticos, os pacientes com IRA podem apresentar redução da eficiência do fluxo expiratório e da pressão subglótica, fatores que contribuem para o aumento das perturbações acústicas e para a diminuição da proporção harmônico-ruído, evidenciando impacto das alterações respiratórias na estabilidade da produção vocal.

Feltrin *et al.* (2024) em sua pesquisa, que teve como objetivo verificar se as medidas de tempo máximo de fonação são biomarcadores da capacidade vital forçada em pacientes com DPOC (n=25), reportaram que pacientes com DPOC apresentaram redução do tempo máximo de fonação durante a reprodução da vogal sustentada /a/, sendo TMF/a/ 10,28 s ($\pm 3,99$), abaixo dos parâmetros de normalidade. Outro parâmetro avaliado no mesmo estudo foi o ponto de corte eficaz para prever CVF <80%, onde o TMF durante a

contagem numérica, foi o melhor parâmetro (12,5 com acurácia de 72%). Os autores explicam tal resultado enfatizando que, no contexto da DPOC, manifestações, como tosse persistente, dispneia, uso frequente de dispositivos inalatórios e limitação do fluxo aéreo, associadas a condições sistêmicas como desnutrição e fraqueza muscular, constituem fatores que podem impactar negativamente a produção e a qualidade vocal. Os autores ainda destacam que a maior parcela dos pacientes analisados eram idosos e, nessa população, a presbifonia pode ser influenciada por fatores como sexo e desempenho respiratório. A redução da função pulmonar e da força dos músculos respiratórios tende a agravar alterações laríngeas e intensificar a percepção de desvio vocal. Além disso, a insuficiência glótica decorrente da atrofia muscular típica da laringe pode contribuir para a diminuição do tempo máximo de fonação.

Weglarz *et al.* (2025) em seu estudo com 61 indivíduos, incluindo 16 pacientes com DPOC, 15 pacientes com disfonia e 30 indivíduos saudáveis; reportaram menores valores de HNR no grupo DPOC em relação ao grupo controle (12,50dB e 21,36dB respectivamente), menores valores de shimmer no grupo DPOC em relação ao grupo controle (13,82 e 24,83 respectivamente) e menores valores de jitter no grupo DPOC em relação ao grupo controle (17,68 e 26,60 respectivamente). Conforme explicação dos autores, o parâmetro HNR mostrou-se significativamente reduzido, indicando maior presença de ruído e distorções no sinal vocal. Diferenças também foram verificadas no *jitter*, com valores mais elevados no grupo controle, o que sugere maior variabilidade de frequência em comparação aos grupos com DPOC.

Hassan *et al.* (2018) em sua pesquisa com 60 indivíduos portadores de DPOC, a qual teve por objetivo correlacionar as funções pulmonares e vocais na DPOC, traz como resultado menores valores de jitter no grupo DPOC em relação ao grupo controle; menores valores de shimmer no grupo DPOC em relação ao grupo controle e menores valores de HNR no grupo DPOC em relação ao grupo controle. Observou-se ainda que a resistência fonatória se elevou mesmo na ausência de uso de medicamentos potencialmente ressecantes, sugerindo que tal alteração esteja mais relacionada ao comprometimento respiratório do que a efeitos farmacológicos. De modo geral, indivíduos com função pulmonar reduzida tenderam a apresentar voz de menor intensidade (baixo nível de pressão sonora). Do ponto de vista fisiológico, a vibração da mucosa das pregas vocais inicia-se de forma irregular nos primeiros ciclos glóticos e

tende a se regularizar à medida que a amplitude vibratória aumenta. Para que isso ocorra, é necessário que a pressão subglótica atinja um nível médio adequado, correspondente ao limiar fonatório. Assim, o suporte aéreo insuficiente proveniente dos pulmões pode comprometer a estabilização da onda mucosa, favorecendo a ocorrência de disфонia irregular na DPOC. Os achados dos autores, sugerem que, na ausência de disфонia clínica, os pacientes com DPOC podem manter um padrão vibratório relativamente mais regular das pregas vocais, apesar do comprometimento respiratório subjacente. Uma possível explicação para a redução relativa de jitter e shimmer no grupo DPOC sem disфонia em comparação ao grupo controle relaciona-se às estratégias compensatórias desenvolvidas diante da limitação ventilatória característica da doença. A diminuição do suporte aéreo pulmonar pode levar os indivíduos a adotarem ajustes fonatórios mais estáveis, com maior controle glótico e menor variabilidade ciclo-a-ciclo da vibração das pregas vocais. Além disso, pacientes com DPOC frequentemente aumentam o recrutamento dos músculos expiratórios e adotam maior tensão laríngea durante a fonação como forma de compensar o reduzido suporte respiratório. Esses mecanismos podem resultar em um padrão vibratório mais rígido e regular, refletido acusticamente em valores reduzidos de perturbação de frequência e amplitude. Dessa forma, os achados do estudo reforçam que as alterações vocais na DPOC não dependem apenas da presença de disфонia perceptível, mas também das adaptações funcionais do sistema fonatório frente à limitação do suporte pulmonar.

Estudos prévios (Weglarz *et al.*, 2025; Feltrin *et al.*, 2024; Hassan *et al.*, 2018) já haviam relacionado função pulmonar a parâmetros acústicos da voz, sustentando a natureza multifatorial da disфонia, influenciada por fatores como uso de corticosteroides, inflamação das vias aéreas superiores e irritação mecânica decorrente de tosse ou secreção pós-nasal. Em síntese, quanto maior o comprometimento da função pulmonar em pacientes com DPOC, maiores os mecanismos adaptativos do sistema respiratório e fonatório. Considerando que a fraqueza muscular esquelética é uma comorbidade sistêmica descrita na DPOC, e que o tabagismo pode induzir atrofia muscular, redução da síntese proteica e alterações oxidativas nas fibras musculares, é plausível que tais mecanismos contribuam adicionalmente para o comprometimento fonatório observado.

De modo geral, os achados descritos nos estudos de Weglarz *et al.*, (2025); Feltrin *et al.*, (2024); Hassan *et al.*, (2018), apresentam diferenças importantes em relação aos resultados observados no presente estudo. Enquanto na presente investigação indivíduos

com IRA apresentaram aumento dos valores de jitter, shimmer e SDF0, associado à redução do HNR, indicando maior instabilidade na frequência e na amplitude da vibração das pregas vocais e maior presença de ruído no sinal vocal, alguns estudos com pacientes com DPOC demonstraram redução dos valores de jitter e shimmer, especialmente em indivíduos sem disfonia clínica. Essa divergência pode ser explicada pelas diferenças fisiopatológicas entre as condições respiratórias analisadas. A DPOC caracteriza-se por um processo crônico e progressivo, no qual os indivíduos frequentemente desenvolvem mecanismos compensatórios respiratórios e fonatórios ao longo do tempo, como maior controle glótico, aumento da tensão laríngea e recrutamento de musculatura expiratória, o que pode resultar em um padrão vibratório mais rígido e relativamente mais regular das pregas vocais. Em contraste, na IRA, o comprometimento respiratório ocorre de forma aguda e muitas vezes abrupta, podendo limitar de maneira mais imediata o suporte aerodinâmico da fonação e reduzir a estabilidade da pressão subglótica necessária para a vibração regular das pregas vocais. Dessa forma, a menor possibilidade de estabelecimento de estratégias compensatórias no contexto agudo pode favorecer maior irregularidade vibratória e aumento das perturbações acústicas, refletidas nos valores elevados de jitter, shimmer e SDF0 e na redução do HNR observados no presente estudo. Esses aspectos reforçam que as repercussões vocais das doenças respiratórias podem variar de acordo com a natureza, cronicidade e mecanismos adaptativos associados a cada condição clínica.

O estudo conduzido por Asiaee *et al.* (2022), teve como objetivo avaliar e comparar os parâmetros acústicos da voz entre pessoas saudáveis e infectadas por COVID-19. Como resultados, eles encontraram diferenças significativas nos valores de HNR, SDF0, jitter e shimmer entre pacientes com COVID-19 e seus respectivos controles. Também foram observadas diferenças significativas entre os participantes do sexo masculino e feminino em todos os parâmetros acústicos, exceto jitter e shimmer. Mulheres com COVID-19 possuem F0 mais altas (207.41 Hz), quando comparado com homens (146.11 Hz). O SDF0 segue o mesmo padrão, onde mulheres portadoras de COVID-19 possuem SDF0 maiores (16.70 Hz), quando comparado com o sexo masculino (10.73 Hz). Os autores explicam que tais parâmetros acústicos permitem caracterizar diferentes dimensões da disfunção do aparelho fonador, incluindo irregularidades e aperiodicidade na vibração das pregas vocais, alterações no suporte aéreo, aumento de componentes ruidosos e instabilidade do sinal vocal. A assimetria vibratória decorrente de processos

inflamatórios ou degenerativos das pregas vocais, possivelmente associados a episódios recorrentes de tosse seca, pode justificar a elevação dos valores de *jitter* e *shimmer* no grupo experimental. Adicionalmente, a redução de índices como HNR sugere incremento do ruído espectral e maior sopro vocal. O escape aéreo e o fechamento glótico incompleto, potencialmente relacionados a microtraumas induzidos pela tosse persistente, podem ter contribuído para a diminuição de HNR e para a qualidade vocal rouca observada em pacientes com COVID-19.

Os achados do estudo de Asiaee *et al.* (2022) apresentam convergência com os resultados observados no presente estudo. De forma semelhante, os autores identificaram, em indivíduos com COVID-19, elevação dos parâmetros de perturbação da frequência e da amplitude, bem como redução da HNR, sugerindo maior instabilidade vibratória das pregas vocais e aumento da componente de ruído no sinal vocal. Esses resultados reforçam a hipótese de que condições respiratórias agudas ou inflamatórias podem comprometer o suporte aerodinâmico da fonação e favorecer irregularidades na vibração das pregas vocais. Por outro lado, uma diferença relevante entre os estudos refere-se ao fato de que Asiaee *et al.*, (2022) também identificaram variações relacionadas ao sexo, particularmente nos valores de F0 e SDF0, com mulheres apresentando valores mais elevados em comparação aos homens, aspecto que não necessariamente foi o foco da análise no presente estudo. Ainda assim, ambos os trabalhos convergem ao demonstrar que processos respiratórios associados a inflamação, tosse persistente e possível comprometimento do fechamento glótico podem repercutir negativamente na estabilidade acústica da voz, refletindo-se no aumento de parâmetros de perturbação e na redução da proporção harmônico-ruído.

Gueths (2024), em seu estudo realizado com 69 indivíduos portadores de COVID-19, objetivou investigar o perfil vocal de pessoas recuperadas da COVID-19, realizando análise perceptivo-auditiva, aerodinâmica, acústica e de autoavaliação vocal, obteve como resultado de pesquisa, frente à autoavaliação vocal, valores medianos de QSSV de 7,00 durante a COVID-19 e 3,00 após a doença e de ESV total 14,00 durante a COVID-19 e 11,00 após a doença. No que se refere ao JPA (julgamento perceptivo-auditivo), observou-se diferenças entre as tarefas de emissão sustentada de vogal e contagem de números, sendo as alterações vocais mais evidentes na amostra de vogal. No JPA da vogal, 31,88% dos participantes apresentaram desvio discreto, 53,62% moderado e 14,49% intenso. Já no JPA da contagem de números, 49,28% apresentaram desvio

discreto, 47,83% moderado e 2,90% intenso. Os achados dos autores podem ser explicados pela diferente demanda funcional e pela maior integração entre os subsistemas respiratório, fonatório e articulatório durante a fala encadeada, o que pode atenuar ou mascarar determinadas alterações perceptivas. A avaliação perceptivo-auditiva realizada nos participantes já recuperados da doença revelou predominância de desvios vocais moderados. Quanto ao TMF, os homens apresentaram mediana de 12,75 segundos e as mulheres, 10,76 segundos. Considerando os valores de referência mínimos de 20 segundos para homens e 14 segundos para mulheres, ambos os grupos encontravam-se abaixo do esperado. Como o TMF depende diretamente da interação entre forças aerodinâmicas pulmonares e forças mioelásticas da laringe, é plausível supor que alterações decorrentes da COVID-19 possam ter influenciado negativamente esses mecanismos. Em relação à F0, as medianas encontradas, 190,50 Hz para mulheres e 117,07 Hz para homens, estão dentro dos padrões de normalidade. Os valores de jitter foram semelhantes entre os sexos, com mediana de 0,43% para mulheres e 0,48% para homens, ambos dentro do limite de normalidade. Da mesma forma, os valores de shimmer, 3,36% para mulheres e 3,68% para homens, permaneceram dentro do padrão considerado normal. Identificou-se associação significativa entre o grau geral do JPA e o jitter, sugerindo que diferentes categorias perceptivas de voz apresentaram medianas distintas desse parâmetro acústico. Entretanto, a correlação de Spearman não demonstrou associação significativa, indicando que o jitter não varia de maneira linear ou previsível conforme o aumento do grau de desvio vocal. Em conjunto, esses resultados indicam que, embora existam diferenças nas medianas de jitter entre as categorias de qualidade vocal, tal relação não segue uma tendência ordenada. Esse achado pode refletir elevada variabilidade amostral ou a natureza multifatorial e complexa da relação entre medidas perceptivo-auditivas e parâmetros acústicos objetivos.

De modo geral, os achados do estudo de Gueths (2024), apresentam pontos de divergência e convergência em relação aos resultados observados no presente estudo. No que se refere à convergência, ambos os trabalhos evidenciam que condições respiratórias associadas à COVID-19 podem repercutir na função vocal, especialmente no que diz respeito ao comprometimento do suporte aerodinâmico da fonação, evidenciado no estudo de Gueths (2024), pela redução do TMF, parâmetro que depende diretamente da interação entre o sistema respiratório e o sistema fonatório. Esse resultado reforça a hipótese de que alterações respiratórias podem impactar a produção vocal. Entretanto,

observa-se divergência quanto aos parâmetros acústicos de perturbação, uma vez que, no estudo de Gueths (2024), os valores de jitter e shimmer permaneceram dentro dos limites de normalidade, enquanto no presente estudo pacientes com IRA apresentaram aumento dos valores de jitter, shimmer e SDF0, associado à redução do HNR, indicando maior instabilidade vibratória das pregas vocais e aumento da componente de ruído no sinal vocal. Essa diferença pode estar relacionada ao fato de que o estudo de Gueths (2024) avaliou indivíduos já recuperados da COVID-19, enquanto o presente estudo analisa pacientes em contexto de comprometimento respiratório agudo, no qual as alterações do suporte aerodinâmico e da estabilidade da pressão subglótica tendem a ser mais pronunciadas. Dessa forma, é possível que, após o período de recuperação, parte dos parâmetros acústicos retorne a padrões próximos da normalidade, ainda que persistam alterações perceptivo-auditivas ou aerodinâmicas da voz. Esses aspectos reforçam que as repercussões vocais associadas às doenças respiratórias podem variar conforme o momento clínico da doença, a gravidade do comprometimento pulmonar e os mecanismos de adaptação do sistema fonatório.

Berti *et al.*, (2025) investigaram possíveis alterações nos parâmetros acústicos da voz e da fala em indivíduos no período pós-COVID-19, considerando também diferenças relacionadas ao sexo. O estudo contou com 134 participantes, divididos em grupo controle (n=70) e grupo pós-COVID-19 (n=64), recrutados em diferentes municípios do estado de São Paulo, após no máximo três meses da doença. As análises acústicas foram realizadas por meio do software PRAAT, a partir da emissão da vogal sustentada /a/. Os resultados demonstraram que não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à F0, embora diferenças relacionadas ao sexo tenham sido observadas para alguns parâmetros de frequência. Por outro lado, parâmetros associados à estabilidade da vibração das pregas vocais apresentaram diferenças significativas entre os grupos. O grupo pós-COVID-19 apresentou valores mais elevados de jitter (0,48 para o sexo feminino e 1,36 para o sexo masculino) e shimmer (5,38 para o sexo feminino e 6,95 para o sexo masculino), além de valores reduzidos de HNR (17,13 para o sexo feminino e 15,72 para o sexo masculino), indicando maior instabilidade vibratória e maior presença de ruído no sinal vocal. De acordo com os autores, esses achados corroboram queixas frequentemente relatadas por indivíduos após a infecção, como alterações na qualidade vocal, fadiga vocal, tensão durante a fala e dificuldade respiratória ao falar. Segundo os autores, o aumento de jitter e shimmer pode estar relacionado a alterações no fechamento

glótico, assimetria e irregularidade na vibração das pregas vocais, enquanto a redução da HNR sugere deterioração da qualidade vocal. Como possíveis mecanismos explicativos, Berti *et al.* (2025) destacam que o SARS-CoV-2 pode afetar diretamente a laringe devido à presença do receptor ACE-2 nas células laríngeas, favorecendo processos inflamatórios persistentes. Além disso, fatores como refluxo laringofaríngeo, uso de corticosteroides inalatórios e possíveis alterações neurogênicas decorrentes do caráter neurotrópico do vírus também podem contribuir para o surgimento ou manutenção da disфонia no período pós-COVID-19. Embora os efeitos observados tenham apresentado magnitude de pequeno a moderado porte, os autores ressaltam que essas alterações podem refletir impactos persistentes da infecção na produção vocal e na qualidade da voz.

De modo geral, os achados do estudo de Berti *et al.*, (2025) apresentam convergência com os resultados observados no presente estudo. Assim como identificado nesta pesquisa, os autores também observaram elevação dos valores de jitter e shimmer, associada à redução da HNR em indivíduos no período pós-COVID-19, o que indica maior instabilidade na vibração das pregas vocais e aumento do componente de ruído no sinal vocal. Esses resultados são compatíveis com os achados do presente estudo, no qual pacientes com IRA apresentaram aumento dos parâmetros de perturbação da frequência e da amplitude (jitter e shimmer), bem como aumento da SDF0, acompanhado de redução da HNR. Em ambos os contextos clínicos, tais alterações sugerem comprometimento da regularidade vibratória das pregas vocais e possível prejuízo no suporte aerodinâmico da fonação. Entretanto, uma diferença relevante entre os estudos refere-se ao momento clínico da avaliação. Enquanto o estudo de Berti *et al.*, (2025) investigou indivíduos no período pós-COVID-19, ou seja, após a fase aguda da infecção, o presente estudo avaliou pacientes em contexto de comprometimento respiratório agudo. Ainda assim, a presença de alterações acústicas semelhantes em ambos os cenários sugere que disfunções respiratórias e processos inflamatórios associados à infecção viral podem impactar a estabilidade da produção vocal, seja durante a fase aguda ou mesmo após a recuperação clínica. Dessa forma, os resultados de Berti *et al.*, (2025) reforçam a hipótese de que alterações no sistema respiratório e possíveis efeitos inflamatórios ou neurogênicos relacionados ao SARS-CoV-2 podem repercutir na dinâmica vibratória das pregas vocais, refletindo-se em alterações mensuráveis nos parâmetros acústicos da voz.

Corroborando com os achados da presente pesquisa, Lourenço; Costa; Filho (2014), avaliaram parâmetros acústicos em pacientes portadores de FC. Participaram da pesquisa, pacientes com idades entre 10 e 30 anos foram divididos em quatro grupos: um grupo controle masculino (n = 25), um grupo controle feminino (n = 16), pacientes do sexo masculino com FC (n = 15) e pacientes do sexo feminino com FC (n = 8). Como resultados significativos, observaram aumento de jitter (valor médio do grupo FC a de 1,5%), aumento de shimmer (valor médio do grupo FC 2%) e redução de HNR (valor médio de 5Hz no grupo FC). Não houve alterações significativas em relação à F0. Os resultados são compatíveis com a presente pesquisa. Os autores explicam que alterações nos parâmetros de jitter e shimmer refletem instabilidade na vibração das pregas vocais, frequentemente associada à aspereza e ao aumento de ruído no sinal vocal. Em indivíduos com fibrose cística, tais variações podem estar relacionadas à presença de secreções mucosas espessas, que comprometem o padrão oscilatório das pregas vocais, além do impacto da tosse crônica sobre sua dinâmica funcional. De modo semelhante, a redução da HNR decorre da maior variabilidade de frequência e amplitude, associada à turbulência nas vias aéreas superiores, resultando em maior participação de componentes ruidosos e sub harmônicos no sinal. Valores reduzidos de HNR, característicos de vozes roucas e disfônicas, também podem ser explicados pelos mesmos mecanismos fisiopatológicos, especialmente o acúmulo de muco e a tosse persistente.

Bauser *et al.*, (2025) em sua revisão sistemática da literatura, com o intuito de realizar análise e avaliação da voz especificamente relacionadas a pacientes com insuficiência cardíaca, evidenciou que pacientes portadores de IC descompensada, falavam mais devagar, possuíam tempo articulatório mais curto e pausas mais longas, durante a pronúncia de frases, quando comparados a pacientes com IC compensada. De modo geral, os trabalhos analisados indicam que pacientes com insuficiência cardíaca tendem a apresentar aumento dos índices de jitter e shimmer, sugerindo maior instabilidade na frequência e na amplitude da vibração das pregas vocais. Paralelamente, observa-se redução do HNR, o que indica aumento do componente de ruído na emissão vocal e menor eficiência vibratória. Os autores observaram aumento da taxa de pausas independente do sexo, idade e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, enfatizando que, em pacientes descompensados, a sobrecarga volêmica pode desencadear edema nas pregas vocais, mecanismo semelhante ao observado no edema de Reinke, caracterizado pelo acúmulo de fluido nas camadas superficiais da mucosa. O edema sistêmico associado

à insuficiência cardíaca aguda também pode promover inchaço do trato vocal, alterando suas propriedades de ressonância e favorecendo padrões vibratórios aperiódicos. A redução da intensidade vocal descrita em tais condições reforça a possível associação com comprometimento da função pulmonar. Adicionalmente, alterações vocais compatíveis com disfonia têm sido relatadas em pacientes com aumento do átrio esquerdo, situação que pode levar à compressão do nervo laríngeo recorrente, configurando a chamada síndrome cardiovocal (síndrome de Ortner).

De modo geral, os achados apresentados nos estudos de Lourenço; Costa; Filho (2014) e de Bauser *et al.*, (2025) demonstram importante convergência com os resultados observados no presente estudo. Assim como identificado nesta pesquisa, ambos os trabalhos evidenciam elevação de jitter e shimmer, associada à redução da HNR, indicando maior instabilidade vibratória das pregas vocais e aumento da componente de ruído no sinal vocal. No presente estudo, pacientes com IRA também apresentaram aumento de jitter, shimmer e SDF0, acompanhado de redução do HNR, sugerindo comprometimento da regularidade vibratória e da eficiência da produção vocal. Esses resultados reforçam a hipótese de que diferentes condições clínicas sistêmicas, como doenças respiratórias crônicas, distúrbios mucociliares e alterações cardiovasculares, podem interferir na dinâmica fonatória por meio de múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo alterações no suporte aerodinâmico da fonação, presença de secreções, edema das estruturas laríngeas e aumento da turbulência do fluxo aéreo. Entretanto, observa-se divergência quanto aos mecanismos etiológicos subjacentes às alterações vocais. Enquanto, na fibrose cística, as alterações acústicas são frequentemente atribuídas ao acúmulo de secreções espessas e à tosse crônica que interferem na vibração das pregas vocais, e na insuficiência cardíaca podem estar relacionadas ao edema sistêmico, alterações hemodinâmicas e até compressão do nervo laríngeo recorrente, no presente estudo tais modificações parecem estar mais diretamente associadas ao comprometimento do suporte respiratório decorrente da IRA. Dessa forma, embora os padrões acústicos observados sejam semelhantes entre os estudos, caracterizados por maior instabilidade vibratória e aumento de ruído no sinal vocal, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por essas alterações podem variar de acordo com a condição clínica de base, evidenciando o caráter multifatorial das alterações vocais em doenças sistêmicas.

Por fim, no estudo conduzido por Maor *et al.*, (2020), com o objetivo de avaliar se a análise de sinais de voz está associada a desfechos adversos, especialmente mortalidade e hospitalização em pacientes com ICC, foram analisados 2267 pacientes, com média de idade de 77 anos, onde 63% eram do sexo masculino, sendo extraídas 223 características acústicas a partir de gravações curtas de fala espontânea. A partir dessas medidas, foi derivado um biomarcador vocal unitário, incluindo medidas de fala e voz (F0, SDF0, jitter, shimmer, medidas cepstrais e temporais da fala), por meio de um modelo treinado em pacientes sem ICC e testados no grupo com ICC. Os principais resultados descritos pelos autores vêm de encontro aos achados do presente estudo, ou seja, o risco de mortalidade aumentou os valores do biomarcador vocal. Os pacientes foram divididos em 4 grupos, chamados de Quartis, de 1-4, onde pacientes alocados no Q1, possuíam menor alteração do biomarcador vocal e os pacientes do quartil 4, maiores alterações. Pacientes nos quartis mais altos do biomarcador tinham maior probabilidade de morrer em comparação ao quartil mais baixo (por exemplo 54 % de mortalidade no Q4 vs 23 % no Q1). Em análises ajustadas por fatores conhecidos de risco, cada aumento de 1 desvio-padrão no biomarcador vocal esteve associado a um aumento de 32 % no risco de morte durante o seguimento. Comparando o quartil mais alto versus o mais baixo, a chance de óbito foi aproximadamente 96% maior. Esses resultados, mais uma vez, demonstram clara relação entre as características acústicas da voz (agregadas em um biomarcador) e o risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com ICC.

De modo geral, os achados descritos por Maor *et al.*, (2020) apresentam pontos de convergência com os resultados observados no presente estudo, ao evidenciar que alterações nas características acústicas da voz podem refletir o estado clínico e a gravidade de condições sistêmicas. No estudo citado, valores mais elevados do biomarcador vocal, composto por diferentes parâmetros acústicos, incluindo F0, SDF0, jitter e shimmer, estiveram associados a maior risco de mortalidade em pacientes com IC. De forma semelhante, no presente estudo, indivíduos com IRA apresentaram aumento dos valores de jitter, shimmer e SDF0, associado à redução da HNR, indicando maior instabilidade na vibração das pregas vocais e maior presença de ruído no sinal vocal. Em ambos os contextos, tais alterações podem refletir o impacto de disfunções sistêmicas sobre o equilíbrio entre os sistemas respiratório, fonatório e aerodinâmico envolvidos na produção vocal. Entretanto, observa-se diferença quanto ao enfoque metodológico e ao objetivo clínico das investigações. Enquanto o estudo de Maor *et al.*, (2020) utilizou

múltiplos parâmetros vocais combinados em um biomarcador acústico preditivo de desfechos clínicos, especialmente mortalidade em pacientes com IC, o presente estudo analisou parâmetros acústicos específicos da voz com o intuito de identificar alterações associadas ao comprometimento respiratório em pacientes com IRA. Ainda assim, os resultados de ambos os estudos reforçam a ideia de que modificações nas propriedades acústicas da voz podem funcionar como indicadores sensíveis de alterações fisiológicas sistêmicas, refletindo mudanças no suporte respiratório, na eficiência vibratória das pregas vocais e na estabilidade da produção vocal. Dessa forma, os achados sugerem que a análise acústica da voz pode representar uma ferramenta complementar promissora para a avaliação funcional e o monitoramento clínico em diferentes condições de saúde.

Em síntese, os resultados dos estudos descritos acima (BAUSER *et al.*, 2025; BERTI *et al.*, 2025; GUETHS, 2024; ASIAEE *et al.*, 2022; MAOR *et al.*, 2020; HAMDAM *et al.*, 2017; LOURENÇO; COSTA; FILHO, 2014; DOGAN *et al.*, 2007) podem sustentar a interpretação dos resultados do presente estudo, sugerindo que quanto mais instáveis os pacientes estejam do ponto de vista ventilatório, maior os valores dos parâmetros acústicos, sugerindo instabilidade vocal. Os estudos específicos para DPOC (WEGLARZ *et al.*, 2025; FELTRIN *et al.*, 2024; HASSAN *et al.*, 2018), os quais descrevem uma fisiopatologia peculiar da DPOC caracterizada por fraqueza dos músculos respiratórios e, consequente, redução da pressão subglótica, demonstram que pacientes portadores desta doença, possuem alteração dos parâmetros acústicos, porém com resultados antagônicos os do presente estudo.

No tocante ao número de dias de internação, verificou-se um efeito significativo para interação entre sexo e desfecho, de modo que a diferença do número de dias de internação se dá somente para as mulheres. Mulheres que agravaram a IR permaneceram mais tempo internadas quando comparadas a mulheres que tiveram alta (27/10 dias respectivamente).

Hipotetizamos que o maior número de dias de internação observado nesse grupo pode refletir maior comprometimento funcional respiratório, uma vez que alterações acústicas como aumento de F0 e SDF0 podem atuar como marcadores indiretos de maior esforço ventilatório e instabilidade clínica (MURTON *et al.*, 2023).

No estudo conduzido por Mc Nicholas *et al.*, (2019), o qual faz parte do estudo *LUNG SAFE (Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe*

Acute Respiratory Failure), um grande estudo observacional multicêntrico internacional conduzido em 459 unidades de terapia intensiva de 50 países, foi investigada a influência do sexo no manejo clínico e nos desfechos de pacientes com SDRA associada à IRA. O objetivo principal foi o de determinar o impacto do sexo nos desfechos da SDRA. Entre os 12.906 pacientes incluídos no estudo, 4.499 desenvolveram IRA, dos quais 1.716 (38,1%) eram mulheres e 2.783 (61,9%) homens. De modo geral, foram observadas diferenças relevantes no perfil clínico e no manejo ventilatório entre os sexos. As mulheres apresentaram maior frequência de imunocomprometimento, enquanto os homens apresentaram maior prevalência de DPOC e insuficiência renal crônica. Apesar dessas diferenças demográficas e de fatores de risco, não foram identificadas diferenças significativas entre os sexos quanto à gravidade inicial da SDRA, à progressão da doença ou aos parâmetros de oxigenação nos primeiros dias de internação. Entretanto, diferenças importantes foram observadas no manejo ventilatório e nos desfechos clínicos. Pacientes do sexo feminino receberam, de modo geral, volumes correntes mais elevados, além de pressões de platô e de condução superiores às observadas em pacientes do sexo masculino, caracterizando maior exposição a estratégias de ventilação potencialmente não protetoras. Embora parte dessa diferença esteja relacionada à menor estatura média das mulheres, análises adicionais demonstraram que mesmo mulheres com estatura semelhante à dos homens apresentaram menor probabilidade de receber ventilação protetora com baixo volume corrente. Em relação aos desfechos, os homens apresentaram maior tempo médio de permanência na UTI (11 dias) em comparação às mulheres (9 dias). No entanto, quando analisados os casos de SDRA grave confirmada, observou-se que o sexo feminino esteve associado a piores desfechos clínicos, com mortalidade significativamente maior tanto na UTI (64% versus 46%; $p=0,0066$) quanto no hospital (68% versus 50%; $p=0,0068$). As análises de sobrevivência também demonstraram menor probabilidade de sobrevivência hospitalar em mulheres com SDRA grave. Esses achados sugerem que diferenças relacionadas ao sexo, incluindo fatores biológicos, perfil de risco e possíveis disparidades no manejo ventilatório, podem contribuir para a maior ocorrência de desfechos desfavoráveis em pacientes do sexo feminino com insuficiência respiratória aguda grave.

Os achados descritos por Mc Nicholas *et al.*, (2019) apresentam pontos de convergência com os resultados observados no presente estudo, especialmente no que se refere às diferenças relacionadas ao sexo nos desfechos clínicos de pacientes com IRA.

No estudo *LUNG SAFE*, mulheres com SDRA grave apresentaram maiores taxas de mortalidade na UTI e no ambiente hospitalar, além de evidências de maior exposição a estratégias ventilatórias potencialmente não protetoras, o que pode ter contribuído para piores desfechos clínicos nesse grupo. De maneira semelhante, no presente estudo, observou-se que mulheres que permaneceram internadas por maior período hospitalar (27 dias) apresentaram maior probabilidade de evoluir a óbito, correspondendo a 4,3% da população analisada. Esses achados sugerem que o sexo feminino pode estar associado a maior vulnerabilidade clínica em contextos de IR grave, possivelmente em decorrência de uma combinação de fatores biológicos, diferenças na fisiologia respiratória, perfil de comorbidades e aspectos relacionados ao manejo terapêutico. Assim, ambos os estudos reforçam a importância de considerar variáveis relacionadas ao sexo na avaliação prognóstica e na condução clínica de pacientes com IR, uma vez que tais fatores podem influenciar tanto a evolução clínica quanto os desfechos hospitalares.

Cinezan; Rus (2026), avaliaram a associação entre sexo e desfechos hospitalares em pacientes com embolia pulmonar (EP) aguda, uma das causas de IRA. Neste estudo foi investigada a hipótese de que mulheres apresentariam maior incidência de desfechos desfavoráveis em comparação aos homens, mesmo após ajuste para fatores prognósticos estabelecidos. A coorte final foi composta por 322 pacientes com diagnóstico objetivamente confirmado de EP, dos quais 161 (50%) eram mulheres. Embora algumas características clínicas, como malignidade ativa, hipertensão arterial, tromboembolismo venoso prévio, níveis elevados de troponina e disfunção ventricular direita tenham sido numericamente mais frequentes nas mulheres, essas diferenças não atingiram significância estatística. O desfecho primário do estudo foi um desfecho composto denominado desfecho hospitalar desfavorável, definido pela ocorrência de pelo menos um dos seguintes eventos: admissão em UTI, necessidade de terapia trombolítica sistêmica ou mortalidade hospitalar. Os resultados demonstraram que a incidência global do desfecho composto foi de 27,6%, sendo significativamente maior entre mulheres em comparação aos homens (34,0% versus 22,7%; $p=0,032$). Embora a análise isolada de cada componente do desfecho não tenha apresentado diferenças estatisticamente significativas entre os sexos, observou-se que a carga cumulativa de eventos adversos foi superior nas pacientes do sexo feminino. Nas análises univariadas, o sexo feminino esteve significativamente associado a maior risco de desfecho hospitalar desfavorável (OR=1,76; IC95% 1,08–2,88; $p=0,032$), permanecendo como preditor independente após

ajuste para potenciais fatores de confusão clínica (OR=1,69; $p=0,042$). Esses achados sugerem que mulheres com embolia pulmonar aguda apresentam maior probabilidade de evoluir com eventos clínicos adversos durante a hospitalização, corroborando com os achados do presente estudo de que mulheres que agravam a IRA apresentam maior tempo de internação. Segundo os autores, diferentes mecanismos podem contribuir para essa maior vulnerabilidade observada no sexo feminino. Entre as possíveis explicações destacam-se diferenças biológicas na adaptação do ventrículo direito à sobrecarga de pressão, influências hormonais sobre a reatividade vascular e os processos de coagulação, bem como possíveis diferenças na carga trombótica ou na distribuição do trombo. Adicionalmente, a modulação do sistema fibrinolítico e da função endotelial relacionada ao estrogênio pode influenciar a resposta hemodinâmica durante a embolia pulmonar aguda. Fatores como o estado pós-menopausa e a presença de comorbidades associadas também podem agravar a sobrecarga ventricular direita e limitar os mecanismos compensatórios, contribuindo para a maior ocorrência de desfechos desfavoráveis em mulheres.

Os resultados descritos por Cinezan; Rus (2026) também dialogam com os achados do presente estudo ao evidenciar que pacientes do sexo feminino podem apresentar evolução hospitalar mais desfavorável em condições associadas à IRA. No estudo sobre EP aguda, as mulheres apresentaram maior incidência do desfecho composto de eventos hospitalares adversos, indicando maior carga de complicações clínicas durante a internação. De forma semelhante, na presente pesquisa observou-se que mulheres que permaneceram hospitalizadas por períodos mais prolongados, apresentaram maior probabilidade de evoluir a óbito. Uma possível interpretação para essa associação pode estar relacionada a diferenças na apresentação clínica e no reconhecimento precoce da gravidade da doença, uma vez que mulheres podem manifestar sintomas mais inespecíficos ou tardios em diversas condições cardiovasculares e respiratórias. Além disso, fatores como maior prevalência de determinadas comorbidades, diferenças na resposta inflamatória sistêmica e possíveis variações na tolerância fisiológica à hipóxia podem influenciar a evolução clínica e prolongar o tempo de internação. Dessa forma, tanto o estudo de Cinezan; Rus (2026) quanto os resultados da presente investigação apontam para a necessidade de maior atenção às particularidades clínicas do sexo feminino na evolução hospitalar de doenças associadas à insuficiência respiratória, ressaltando a importância de estratégias de monitoramento e manejo individualizadas.

Ainda em relação ao prognóstico de pacientes com IRA internados, Madotto *et al.*, (2021), em sua pesquisa que buscou compreender a frequência e os fatores associados ao óbito hospitalar em pacientes que sobreviveram à internação na UTI, ressalta que, dentre os pacientes que não apresentavam restrições terapêuticas e receberam alta da UTI, a grande maioria evoluiu para sobrevivência hospitalar (94%), enquanto uma parcela menor (6%) evoluiu a óbito durante a internação. Tais dados vão de encontro com a atual pesquisa, onde a maior parte dos pacientes estudados, evoluíram com alta hospitalar após quadro melhorado da IRA – 89,2%. Como explicação, os autores apontam que, entre os pacientes sem limitações terapêuticas que evoluíram para óbito, havia predominância de idade mais avançada e maior frequência de comorbidades, como DPOC, condições de imunossupressão e insuficiência renal crônica, quando comparados aos sobreviventes, indicando que pacientes mais complexos, possuíam mais critérios para a justificativa do desfecho.

No entanto, nem sempre os estudos reportam diferenças entre os sexos no que tange ao agravamento da IRA ou mesmo o tempo de permanência hospitalar. Marmor *et al.*, (2021), em seu estudo que objetivou analisar a incidência, a mortalidade, o custo e os determinantes clínicos da hospitalização prolongada em pacientes com IRA, traz como resultados: média de permanência hospitalar de 88 dias, com mediana de 75 dias (intervalo interquartil: 65,1–94,7 dias), evidenciando internações substancialmente superiores ao padrão habitual para IRA. Apesar da longa permanência, 68,0% dos pacientes desse grupo sobreviveram até a alta hospitalar. Após estratificação por faixas etárias, verificou-se que a idade avançada esteve associada a menor probabilidade de internação prolongada. Não foram identificadas diferenças significativas entre homens e mulheres quanto à probabilidade de permanência hospitalar prolongada.

Em síntese, os achados da presente investigação, aliados às evidências descritas na literatura, reforçam que a IRA exerce impacto direto sobre a produção vocal, refletindo-se em alterações mensuráveis nos parâmetros acústicos da voz. Estudos conduzidos em diferentes condições clínicas (BAUSER *et al.*, 2025; BERTI *et al.*, 2025; GUETHS, 2024; ASIAEE *et al.*, 2022; MAOR *et al.*, 2020; HAMDAM *et al.*, 2017; LOURENÇO; COSTA; FILHO, 2014; DOGAN *et al.*, 2007) associadas ao comprometimento respiratório demonstram tendência consistente de aumento dos índices de perturbação da frequência e da amplitude vocal, representados por jitter e shimmer,

bem como redução da HNR, indicando maior instabilidade vibratória das pregas vocais e aumento do componente ruidoso no sinal vocal. Tais alterações podem ser explicadas pela redução do suporte aerodinâmico pulmonar, pela diminuição da pressão subglótica e pela descoordenação pneumofonoarticulatória decorrentes do comprometimento ventilatório. Nesse contexto, os resultados desta tese corroboram a literatura ao evidenciar diferenças significativas nas medidas acústicas entre pacientes que evoluíram para óbito e aqueles que receberam alta hospitalar, sugerindo que a instabilidade vocal pode refletir o grau de comprometimento respiratório e sistêmico.

Adicionalmente, os dados observados (CINEZAN; RUS, 2026; MADOTTO *et al.*, 2021; MARMOR *et al.*, 2021; MC NICHOLAS *et al.*, 2019; PINCELLI *et al.*, 2011; BEHRENDT, 2000) indicam que o sexo feminino esteve associado a piores desfechos clínicos no contexto da IR, evidenciando maior probabilidade de evolução para óbito em comparação aos homens. Esse padrão também tem sido descrito em estudos clínicos que investigaram desfechos hospitalares em condições associadas à IRA, como a SDRA e a EP, nos quais mulheres apresentaram maior risco de eventos adversos e mortalidade hospitalar. Assim, os resultados desta tese sugerem que, além de constituírem potenciais marcadores objetivos de instabilidade ventilatória, as alterações acústicas da voz podem refletir diferenças prognósticas entre os sexos, reforçando a relevância da análise vocal como ferramenta complementar na compreensão da evolução clínica de pacientes hospitalizados com IRA.

7.2 Correlação entre parâmetros acústicos da voz e dias de internação com o desfecho clínico.

O segundo objetivo da presente tese é verificar se as medidas acústicas e o número de dias de internação estariam relacionados ao desfecho clínico. Hipotetizou-se que parâmetros acústicos da voz e número de dias de internação poderiam se correlacionar ao desfecho.

Os resultados confirmaram parcialmente a hipótese, a medida em que apenas os parâmetros SDF0, jitter e HNR demonstram correlação significativa com o agravamento da IR. Ou seja, SDF0, jitter e HNR variaram de maneira sistemática com o agravamento da IRA. Observou-se que menores valores de jitter e SDF0 associaram-se aos indivíduos

que evoluíram para alta domiciliar, enquanto maiores valores de HNR também se associaram a este mesmo grupo. Os resultados da correlação sugerem uma associação entre menores perturbações acústicas a um melhor desfecho clínico.

Conforme Behlau (2001) o jitter, HNR e o SDF0 são parâmetros acústicos que refletem a estabilidade da vibração glótica. O jitter expressa a variação ciclo a ciclo da F0, sendo que valores elevados indicam irregularidade na periodicidade vibratória e possível comprometimento do controle neuromotor fino das pregas vocais.

Brockmann *et al.*, (2011) ressaltam que o HNR quantifica a proporção entre componentes harmônicos e ruído no sinal vocal. Felipe; Grillo; Grechi (2006) ainda ressaltam que valores reduzidos sugerem maior turbulência aérea e escape de ar glótico, característicos de vozes instáveis, soprosas ou rugosas, com referências normativas específicas por sexo.

Toledo (2023), traz que, de modo semelhante, o SDF0 representa a dispersão dos valores da F0 ao longo dos ciclos vibratórios, sendo que aumentos nesse índice indicam maior variabilidade e menor regularidade da emissão vocal. Assim, elevações de jitter e SDF0, bem como reduções da HNR, configuram marcadores acústicos convergentes de instabilidade vocal.

Sataloff; Heman-Ackah; Hawkshaw (2007), ressaltam que a instabilidade vocal, por sua vez, está diretamente relacionada à variabilidade respiratória e fonatória. Durante a fonação, as pregas vocais aproximam-se e ocluem a glote. No momento em que a pressão subglótica atinge nível suficiente (cerca de 200 Pa), inicia-se a vibração autossustentada, com abertura e fechamento periódicos da glote. Essa vibração modula o fluxo aéreo e gera ondas sonoras que se propagam pelo trato vocal e são irradiadas pelas cavidades oral e/ou nasal, produzindo a voz audível.

Tong & Sataloff (2022) consideram que na IR, a pressão subglótica, fornecida pelo sistema pulmonar (o qual encontra-se comprometido) e necessária para a fonação, é insuficiente. Especificamente, o sistema respiratório é fundamental na geração do fluxo aéreo, que circula entre as pregas vocais. Este, funciona como instrumento na geração da força que impulsiona a vibração das pregas vocais. Caso esse fluxo aéreo seja insuficiente, a produção da voz será instável.

Kent & Read (2002) também já tinham descrito que modificações no fluxo aéreo e na pressão subglótica comprometem a regularidade da vibração das pregas vocais, resultando em desorganização da periodicidade da fonte glótica. Essas alterações podem ser detectadas acusticamente por meio do aumento do jitter e do SDF0, bem como pela redução da HNR, parâmetros amplamente reconhecidos como indicadores de instabilidade vocal. Titze (2000) relata que a F0 e suas medidas de variabilidade, como o SDF0, dependem diretamente da pressão subglótica e da estabilidade do fluxo aéreo, elementos essenciais para a manutenção de uma vibração periódica eficiente.

No estudo conduzido por Fujiki & Thibeault (2021), com 508 indivíduos adultos portadores de distúrbios vocais, foram analisadas simultaneamente medidas acústicas, incluindo jitter, shimmer e HNR e medidas aerodinâmicas como pressão subglótica e fluxo transglótico. Os resultados desta pesquisa evidenciaram que maiores valores de jitter e menor valor de HNR são indicadores de vibração glótica irregular, com significância de correlação com medidas aerodinâmicas, reforçando a ideia de que a irregularidade de vibração das pregas vocais associada a medidas aerodinâmicas, manifestam-se acusticamente nesses parâmetros.

Por sua vez, o shimmer, que representa a variação ciclo a ciclo da amplitude do sinal acústico, está relacionado ao controle da intensidade vocal e ao grau de fechamento glótico, refletindo a integridade do mecanismo mioelástico-aerodinâmico da fonação (TITZE, 2000). Conforme Titze (2000), o shimmer quantifica variações ciclo a ciclo da amplitude e, portanto, está mais diretamente relacionado a ajustes de intensidade vocal e ao padrão de fechamento glótico do que à estabilidade do controle respiratório propriamente dita. Este fato pode justificar o porquê de o shimmer não estar relacionado ao agravamento da IRA. Outra possível explicação para a ausência de correlação entre o shimmer, reside nas próprias características desse parâmetro acústico e nas condições de coleta do sinal vocal, ocorridas em ambiente ruidoso. Por se tratar de uma medida sensível a interferências externas, sua acurácia pode ser significativamente impactada por variáveis externas, como a presença de ruído ambiental e condições de gravação. Esses fatores podem reduzir sua capacidade discriminativa frente às alterações progressivas da mecânica ventilatória, limitando sua sensibilidade como marcador acústico de piora clínica na IRA.

Yousef & Hunter (2024) em sua pesquisa cujo objetivo foi de avaliar como diferentes níveis de reverberação ambiental afetariam medidas acústicas comuns

utilizadas na avaliação da qualidade vocal, contou com gravação de vogal sustentada /a/ de cinco mulheres falantes saudáveis em ambiente controlado de ruído. A influência da reverberação foi quantificada como percentual de mudança em relação ao sinal original e foram aplicados modelos de regressão para avaliar as relações entre reverberação de cada métrica. Como resultado, o shimmer foi o parâmetro mais sensível à reverberação entre todos os analisados. HNR e jitter, apresentam maior robustez e menores níveis de reverberação, sendo considerados parâmetros mais estáveis.

7.3 Biomarcadores para a exacerbação da IRA.

O terceiro objetivo foi testar se as medidas acústicas da voz e dias de internação poderiam prever a exacerbação da IR. Hipotetizou-se que medidas acústicas da voz e número de dias de internação poderiam servir como biomarcadores para exacerbação da IR.

Os resultados confirmaram parcialmente a hipótese, mostrando que somente o SDF0 demonstrou ser preditor do desfecho.

Diante das condições de coleta caracterizadas pela presença de ruído ambiental, é plausível considerar que o SDF0 constitua uma medida acusticamente mais robusta para a representação da instabilidade vocal. Por refletir a variabilidade global da frequência fundamental ao longo do sinal, e não apenas flutuações ciclo-a-ciclo como é o caso do jitter. O SDF0 tende a ser menos suscetível a interferências pontuais decorrentes de artefatos de gravação ou variações momentâneas do sinal acústico (BAKEN; ORLIKOFF, 2000; TITZE, 1995). Nesse contexto, sua utilização pode oferecer uma estimativa mais estável da irregularidade vibratória das pregas vocais, especialmente em ambientes não acusticamente controlados, nos quais parâmetros tradicionalmente mais sensíveis como medidas de perturbação de curto prazo podem sofrer maior impacto do ruído externo.

Uma vez que na IRA os principais comprometimentos relacionam-se à pressão subglótica; estabilidade do fluxo aéreo expiratório e controle aerodinâmico da fonação; o SDF0 foi o parâmetro mais sensível para refletir essas condições.

Embora diferentes parâmetros acústicos tenham diferenciado os desfechos clínicos e alguns tenham se correlacionado com o agravamento da IRA, apenas o SDF0 permaneceu como preditor independente na análise multivariada.

Titze (2000) e Colton *et al.*, (2011) ressaltam que o SDF0 pode refletir de forma mais abrangente a instabilidade do controle aerodinâmico da fonação, integrando flutuações da pressão subglótica, da estabilidade do fluxo aéreo expiratório e da coordenação respiração–fonação, aspectos centrais na fisiopatologia da IRA.

Baken & Orlikoff (2010) e Kent & Read (2002) justificam em seus estudos que, diferentemente de medidas que capturam irregularidades mais locais da vibração glótica, como o jitter, ou consequências acústicas do aumento de ruído fonatório, como HNR, o SDF0 expressa a variabilidade global e dinâmica da frequência fundamental ao longo do tempo, característica que pode ser apreendida de processos clínicos progressivos. Assim, o SDF0 concentra a variância compartilhada entre diferentes indicadores de instabilidade vocal, o que explica sua permanência como marcador mais parcimonioso e clinicamente sensível para a predição da exacerbação da IRA.

Em síntese, embora todos os parâmetros vocais e os dias de internação tenham diferenciado os grupos de desfecho, apenas SDF0, jitter e HNR apresentaram correlação significativa com o agravamento da IRA, indicando maior sensibilidade a mudanças graduais no estado clínico. Na análise preditiva multivariada, apenas o SDF0 permaneceu como preditor independente, possivelmente por concentrar a variabilidade compartilhada entre medidas de instabilidade vocal, o que sugere seu papel como marcador acústico mais parcimonioso do desfecho clínico.

7.4 Limitações do estudo

É de suma importância considerar que a análise acústica da voz é dependente de condições padronizadas de coleta, como ambiente controlado de ruído, protocolos uniformes para gravação, além de equipamentos padronizados para a coleta de áudio. Num estudo conduzido por Woerd *et al.*, (2020), o qual investigou o impacto de ambientes de gravação e tipo de microfone nas medidas acústicas da voz, incluindo jitter, shimmer, HNR, dentre outros índices, demonstrou que tanto o ambiente de gravação (local com ruídos x ambiente com isolamento acústico), quanto o tipo de microfone

utilizado, influenciam significativamente nos valores obtidos. Os autores concluem que ambientes acústicos não controlados impactam diretamente na variância das medidas acústicas, o que pode representar uma importante limitação para estudos os quais não adotam tratamento acústico durante a coleta de dados.

No que tange à variabilidade de aparelhos *smarthphones* utilizados para a realização das coletas, é prudente considerar que, quanto maior a variabilidade de aparelhos, maior a possibilidade de artefatos nos parâmetros. A captação do microfone do celular é menos sensível e padronizada do que microfones de estúdio/acústicos, reduzindo a acurácia de sinais sonoros utilizados em análises qualitativas. Esses fatores podem introduzir ruídos sistemáticos e enviesamentos nas medições acústicas. Awan *et al.*, (2023) em sua pesquisa, ressaltou que medidas acústicas podem variar significativamente quando coletadas com diferentes dispositivos de gravação, o que implica que usar celulares variados sem padronização pode introduzir vieses ou limitações métodos de análise. Os resultados dos autores sugerem que diferentes modelos atuais de smartphones, amplamente disponíveis, são capazes de produzir gravações vocais com qualidade suficiente para análises acústicas relevantes, ainda que fatores como tipo de aparelho, condições ambientais e distância do microfone influenciem determinadas medidas acústicas.

Outra limitação a ser considerada é a heterogeneidade da população estudada, a inclusão de participantes com diferentes patologias respiratórias e amplas faixas etárias aumenta a variabilidade dos dados, podendo dificultar a interpretação de associações acústico-clínicas específicas, além de reduzir a capacidade de generalização dos achados para subgrupos específicos devido à heterogeneidade.

Muddaloor *et al.*, (2023) analisaram parâmetros acústicos de pacientes portadores de diversas condições patológicas (como doenças neurológicas como Parkinson, Alzheimer, transtornos psicológicos, diabetes mellitus (DM), ICC, doença arterial coronariana (DAC), doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e doenças pulmonares, incluindo COVID-19) e mostraram que diferentes patologias fora do sistema vocal direto podem provocar alterações na voz. Isso significa dizer que a voz pode refletir aspectos de saúde geral, mas também que tais condições criam variabilidade que limita interpretações simples de parâmetros acústico, sendo necessário estudar as particularidades

fisiopatológicas de cada doença, para avaliar qual/quais parâmetros poderiam apresentar correlação específica.

Apesar das limitações inerentes ao delineamento do estudo e às condições de coleta de dados, acreditamos que a presente tese contribui de forma relevante para o avanço do conhecimento na interface entre voz e condições respiratórias agudas. Em particular, a presente tese busca preencher uma lacuna na literatura ao descrever de maneira sistemática as características acústicas da voz em pacientes com IRA, um campo ainda pouco explorado do ponto de vista clínico e fisiológico. Os resultados obtidos reforçam a hipótese de que alterações nos parâmetros acústicos refletem o comprometimento do suporte ventilatório e da coordenação pneumofonoarticulatória, podendo expressar de forma objetiva mudanças no estado respiratório do paciente. Nesse contexto, a identificação de diferenças mensuráveis nos parâmetros acústicos entre distintos desfechos clínicos sugere que a voz pode representar um marcador funcional sensível das alterações fisiológicas associadas à IRA.

Adicionalmente, esta tese fortalece a exploração de abordagens metodológicas inovadoras ao demonstrar a viabilidade da coleta e análise da voz por meio de *smartphones* em ambientes não controlados acusticamente, aproximando a investigação científica das condições reais de prática clínica. Essa estratégia amplia o potencial de aplicação de ferramentas de análise vocal como métodos rápidos, acessíveis e de baixo custo para triagem e monitoramento de pacientes com comprometimento respiratório. Assim, ainda que novos estudos sejam necessários para validação externa e aprofundamento dos achados, os resultados aqui apresentados sugerem que parâmetros acústicos da voz podem constituir potenciais biomarcadores para a identificação e monitoramento de exacerbações da IR, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais ágeis e potencialmente aplicáveis em diferentes cenários assistenciais.

8. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos mostram que parâmetros acústicos e dias de internação diferenciam o desfecho clínico de pacientes com IRA. Parâmetros de voz que expressam instabilidade vocal como SDF0, jitter e HNR demonstraram correlação significativa com o agravamento da IR. E, por fim, a tese de que parâmetros acústicos da voz e número de dias de internação poderiam ser biomarcadores do agravamento da IRA foi corroborada parcialmente, a medida em que apenas o SDF0 se mostrou como um preditor para o risco de agravamento da IRA.

A partir desses achados, abre-se perspectiva para o aprofundamento de investigações que explorem o potencial da análise acústica da voz como ferramenta complementar de monitoramento clínico em pacientes com IRA. Estudos futuros poderão ampliar o tamanho amostral e incluir diferentes etiologias de IRA, permitindo avaliar se o comportamento dos parâmetros acústicos se mantém consistente entre distintos perfis clínicos e graus de gravidade da doença. Além disso, investigações longitudinais que acompanhem os pacientes ao longo da internação e durante o período pós-alta hospitalar poderão contribuir para compreender a evolução temporal das alterações vocais, identificando se os parâmetros acústicos retornam gradualmente aos padrões de normalidade ou se persistem alterações mesmo após a recuperação respiratória.

Outro desdobramento relevante refere-se à possibilidade de integração da análise acústica da voz a tecnologias de monitoramento remoto em saúde, como aplicativos ou sistemas automatizados de análise vocal. Nesse contexto, a voz poderia ser utilizada como um biomarcador não invasivo, de baixo custo e facilmente replicável, auxiliando na identificação precoce de sinais de agravamento clínico em pacientes com comprometimento respiratório. Dessa forma, futuras pesquisas poderão investigar modelos preditivos que combinem parâmetros acústicos da voz com variáveis clínicas e fisiológicas, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias de triagem, acompanhamento e estratificação de risco mais sensíveis em pacientes com insuficiência respiratória.

Referências

- AKAVIPAT, P. *et al.* ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION (APACHE) II SCORE - THE CLINICAL PREDICTOR IN NEUROSURGICAL INTENSIVE CARE UNIT. *Acta Clin Croat.*, v. 58, n. 1, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31363325/>. Acesso em: 03/2025.
- ALUÍSIO S.M. *et al.* Detecting respiratory insufficiency via voice analysis: the Spira Project, 2022. *Anais.. Appleton*: [s.n.], 2022. Disponível em: https://pml4dc.github.io/iclr2022/pdf/PML4DC_ICLR2022_10.pdf. Acesso em: 07/2024.
- ASIAEE, M. *et al.* Voice Quality Evaluation in Patients With COVID-19: An Acoustic Analysis. *Journal of Voice*, v. 36, n. 6, pages 879.e13-879.e19, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0892199720303684>. Acesso em 02/2025.
- AWAN, S.N.; FRENKEL, M.L. Improvements in estimating the harmonics-to-noise ratio of the voice. *Journal of Voice*, v. 8, n. 3, 1994. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892199705802978>. Acesso em 10/2024.
- AWAN, S.N. *et al.* Smartphone recordings are comparable to “gold standard” recordings for acoustic measurements of voice. *J Voice*. 2023. Disponível em: <https://colab.ws/articles/10.1016/j.jvoice.2023.01.031>. Acesso em 02/2026.
- AYUSO, B. *et al.* Derivation and external validation of a simple prediction rule for the development of respiratory failure in hospitalized patients with influenza. *Respiratory Research*, v. 23, n. 323, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12931-022-02245-w>. Acesso em: 02/2025.
- BAKEN, R. J.; ORLIKOFF, R. F. *Clinical Measurement of Speech and Voice* (2nd ed.). San Diego, CA: Plural Publishing, 2010.
- BARBOZA, V.A. *Processamento de voz para detecção de insuficiência respiratória*. Digiral Library USP, 2025. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/45/45134/tde-20102025-214354/en.php> Acesso em: 05/2024.
- BASTON, C.; WEST, T.E. Lung ultrasound in acute respiratory distress syndrome and beyond. *Journal of Thoracic Disease*, v. 8, n. 12, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5227225/>. Acesso em 12/2024.
- BAUSER, M. *et al.* Voice Assessment and Vocal Biomarkers in Heart Failure: A Systematic Review. *Circulation: Heart Failure*, v. 18, n. 8, 2025. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.012303>. Acesso em: 03/2025.
- BEHRENDT, C.E. Acute respiratory failure in the United States: incidence and 31-day survival. *Chest*, v 118, n 8, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035684/>. Acesso em 12/2025.
- BEHLAU, M. *Voz: o livro do especialista*. Vol. 1. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.

BELLANI, G. *et al.* Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA Network*, v. 315, n. 8, 2016. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492877>. Acesso em 02/2025.

BERNARD, G.R. *et al.* Report of the American-European Consensus Conference on acute respiratory distress syndrome: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Journal of Critical Care*, v. 9, n. 1, 1994. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0883944194900337>. Acesso em 08/2024.

BERNARD, G. R. *et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 149, n. 3, p. 818-824, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7509706/> Acesso em: 12/2025.

BERTI, L.C. Fundamental frequency related parameters in Brazilians with COVID-19. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v 153, n 1, 2023. Disponível em:

<https://pubs.aip.org/asa/jasa/article-abstract/153/1/576/2873707/Fundamental-frequency-related-parameters-in?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em 01/2026.

BERTI, L.C. *et al.* Acoustic Characteristics of Voice and Speech in Post-COVID-19. *Healthcare*, v.13, n.1, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9032/13/1/63>. Acesso em 10/2025.

Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, v. 69, n. 3, 2001.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11240971/>. Acesso em: 03/2025.

BROCKMANN, M. *et al.* Reliable Jitter and Shimmer Measurements in Voice Clinics: The Relevance of Vowel, Gender, Vocal Intensity, and Fundamental Frequency Effects in a Typical Clinical Task. *Journal of Voice*, v. 25, n. 1, 2011. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892199709001106>. Acesso em: 10/2024.

CINEZAN C., RUS C.B. Sex differences as predictors of in-hospital outcome in patients with acute pulmonary embolism. *J Clin Med*. 2026, v 15, n 4. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2077-0383/15/4/1576>. Acesso em 02/2026.

COLTON, R. H. *et al.* Understanding Voice Problems: A Physiological Perspective for Diagnosis and Treatment (4th ed.). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

DELOUIZE, A.M. *et al.* Current and future applications of biomarkers in samples collected through minimally invasive methods for cancer medicine and population-based research. *Am J Hum Biol.*, v. 9, n. 34, 2021. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9894104/> . Acesso em: 09/2025

DESPOTOVIC, V. *et al.* Detection of COVID-19 from voice, cough and breathing patterns: Dataset and preliminary results. *Computers in biology and medicine*, v. 138, 2021. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482521007381>. Acesso em 10/2024.

DOGAN, M. *et al.* Subjective and Objective Evaluation of Voice Quality in Patients With Asthma. *Journal of Voice*, v. 21, n. 2, pages 224-230, 2007. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892199705001566>. Acesso em: 05/2025.

ELSHEBL, O. Z.; MOHAMED, A. E.; AHMED, S. A. A. Study of the impact of chronic obstructive pulmonary disease on vocal function. *International Archives of Otorhinolaryngology*, v. 29, n. 4, 2025. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0045-1811696>. Acesso em 12/2025.

FAGHERAZZI, G. *et al.* Voice for Health: The Use of Vocal Biomarkers from Research to Clinical Practice. *Digit Biomark*, v. 5, n. 1, 2021. Disponível em: <https://karger.com/dib/article/5/1/78/100175/Voice-for-Health-The-Use-of-Vocal-Biomarkers-from>. Acesso em: 12/2024.

FAGHERAZZI, G. *et al.* Voice for Health: The Use of Vocal Biomarkers from Research to Clinical Practice. *Digital Biomarkers*, v. 5, n. 1, p. 78–88, 2021. doi: 10.1159/000515346. Disponível em: <https://karger.com/dib/article/5/1/78/100175/Voice-for-Health-The-Use-of-Vocal-Biomarkers-from> Acesso em: 06/2025.

FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet], 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338449/>. Acesso em: 04/2025.

FELIPPE, A.C.N.; GRILO, M.H.M.M.; GRECHI, T.H. Standardization of acoustic measures for normal voice patterns. *Ver Bras Otorrinolaringol*, v. 72, n. 5, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rboto/a/cszRNmqnmdYfJyM6kV3LJtM/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 05/2024.

FELTRIN, T.D. *et al.* Maximum Phonation Times as Biomarkers of Lung Function. *Journal of voice*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2023.12.014>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089219972300406X>. Acesso em 06/2025.

FLAATTEN, H. *et al.* Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure. *Critical Care*, v. 7, n. 72, 2003. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/cc2331> . Acesso em: 03/2024

FUJIKI, R.B.; THIBEAULT, S.L. Examining Relationships Between GRBAS Ratings and Acoustic, Aerodynamic and Patient-Reported Voice Measures in Adults With Voice Disorders, *Journal of Voice*, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/349876306_Examining_Relationships_Between_GRBAS_Ratings_and_Acoustic_Aerodynamic_and_Patient-Reported_Voice_Measures_in_Adults_With_Voice_Disorders/citations Acesso em: 02/2026.

FUJISHIMA, S. Guideline-based management of acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. *Journal of Intensive Care*, v. 11, n. 10, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40560-023-00658-3>. Acesso em: 08/2025.

GRIECO, D.L. *et al.* Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care*

Medicine, v. 47, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-021-06459-2>. Acesso em 10/2024.

GUETHS, T.P. Perfil vocal de pessoas recuperadas da COVID-19. 2024. 64 f. Dissertação de Mestrado em Desenvolvimento Comunitário. TEDE – Sistema de Publicação Eletrônica de Teses e Dissertações, 2024. Disponível em: <https://tede.unicentro.br/jspui/handle/jspui/2435>. Acesso em 02/2024.

HALL, J.E.; HALL, M.E. Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021.

HAMDAM, A.L. *et al.* Phonatory Symptoms and Acoustic Findings in Patients with Asthma: A Cross-Sectional Controlled Study. *Indian J Otolaryngol head neck surg.*, v. 69, n. 1, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28239577/>. Acesso em 05/2024.

HASSAN, M.M. *et al.* Is insufficient pulmonary air support the cause of dysphonia in chronic obstructive pulmonary disease? *Auris Nasus Larynx*, v. 45, n. 4, pages 807-814, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0385814617306557>. Acesso em: 06/2025.

HÜSER, M. *et al.* Early prediction of respiratory failure in the intensive care unit. *Arxiv*, 2021. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2105.05728>. Acesso em: 05/2024.

KAUR, S. *et al.* Development and Validation of a Respiratory-Responsive Vocal Biomarker–Based Tool for Generalizable Detection of Respiratory Impairment: Independent Case-Control Studies in Multiple Respiratory Conditions Including Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and COVID-19. *JMIR Publications Advancing Digital Health & Open Science*, v. 25, 2023. Disponível em: <https://www.jmir.org/2023/1/e44410/>. Acesso em: 07/2025.

KENT, R. D.; READ, C. *The Acoustic Analysis of Speech* (2nd ed.). San Diego, CA: Singular Publishing Group, 2002.

KENT, R.D.; READ, C. *The acoustic analysis of speech*. 2. ed. San Diego: Singular Publishing Group, 2002.

KENT, RD. Vocal tract acoustics. *Journal of Voice*, v. 7, n. 2, 1993. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089219970580339X>. Acesso em: 04/2025.

KNAUS, W. A. *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, Philadelphia, v. 13, n. 10, p. 818–829, 1985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3928249/>. Acesso em 10/2025.

LAGINA, M.; VALLEY, T.S. Diagnosis and Management of Acute Respiratory Failure. *Critical Care Clin.*, v. 40, n. 2, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10910131/>. Acesso em: 07/2025.

LAMB DEN, S. *et al.* The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical Care*, v. 23, n. 1, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775846/>. Acesso em: 02/2025.

- LI, G. et al. Acoustic parameters for the evaluation of voice quality in patients with voice disorders. *Annals of Palliative Medicine*, v. 10, n. 1, 2021. Disponível em: <https://apm.amegroups.org/article/view/59491/html>. Acesso em: 02/2025.
- LIAO, K.M. *et al.* Machine Learning Approaches for Predicting Acute Respiratory Failure, Ventilator Dependence, and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *MDPI*, v. 11, n. 12, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/12/2396>. Acesso em: 04/2024.
- LOURENÇO, M.L.; COSTA, K.M.; FILHO, M.S. Voice disorder in cystic fibrosis patients. *PLOS one*, v. 9, n. 5, may 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24796691/>. Acesso em 02/2025.
- LUONG, J.; XUE, H.; SALIM, F. D. **CoughViT: a self-supervised vision transformer for cough audio representation learning**. In: ACM International Joint Conference on Pervasive and Ubiquitous Computing, 2025. Proceedings [...]. New York: Association for Computing Machinery, 2025. Disponível em: <https://dl.acm.org/doi/abs/10.1145/3715071.3750404>. Acesso em 12/2025.
- MADOTTO, F. *et al.* Death in hospital following ICU discharge: insights from the LUNG SAFE study. *Crit Care*, v 25, n 1, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13054-021-03465-0>. Acesso em 01/2026.
- MAIA, G. *et al.* Derivation and external validation of predictive models for invasive mechanical ventilation in intensive care unit patients with COVID-19. *Annals of Intensive Care*, v. 14, n. 129, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13613-024-01357-4>. Acesso em 08/2025.
- MAOR, E. *et al.* Voice Signal Characteristics Are Independently Associated With Coronary Artery Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 93, n. 7, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025619618300302>. Acesso em: 05/2025.
- MAOR, E. *et al.* Vocal biomarker is associated with hospitalization and mortality among heart failure patients. *J Am Heart Assoc*. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233754/> Acesso em: 02/2026.
- MARINI, J.J.; WHEELER, A.P. Critical care medicine: The essentials and more (5^a ed.). Lippincott Williams & Wilkins, 2019.
- MARINI, J.J.; WHEELER, A.P. Critical Care Medicine: The Essentials. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- MARMOR, M. *et al.* Prolonged hospitalization following acute respiratory failure. *Chest*, v 159, n 5, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33333057/>. Acesso em 01/2026.
- MARTINS, N.V.S. *et al.* Speech therapy consequences associated with COVID-19: a review. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 15, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/37440/31118>. Acesso em: 03/2025.
- MCNICHOLAS, B.A. *et al.* Demographics, management and outcome of females and males with acute respiratory distress syndrome in the LUNG SAFE prospective cohort

- study. *Eur Respir J.*, v 54, n 4, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31346004/>. Acesso em 02/2026.
- MIRABILE, V.S. *et al.* Respiratory Failure in Adults. StatPearls (internet). 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526127/>. Acesso em: 10/2024.
- MOHAMED, E.E.; EL MAGHRABY, R.A. Voice changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/261219181_Voice_changes_in_patients_with_chronic_obstructive_pulmonary_disease. Acesso em 08/2025.
- MOKRANI, D.; TIMSIT, J.F. Role of Respiratory Viruses in Severe Acute Respiratory Failure. *J Clin Med.*, v. 14, n. 9, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12072590/>. Acesso em 01/2025.
- MOONS, K.G.M. *et al.* New Guideline for the Reporting of Studies Developing, Validating, or Updating a Multivariable Clinical Prediction Model. The TRIPOD Statement. *Advances in Anatomic Pathology*, v. 22, n. 5, 2015. Disponível em: https://journals.lww.com/anatomicpathology/abstract/2015/09000/new_guideline_for_the_reporting_of_studies.3.aspx. Acesso em 12/2024.
- MORAES, J. A. M. de; FERREIRA, M. E. O. S.; MONTE, C. R. S. do. Biomarcadores emergentes e novas tecnologias diagnósticas na doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v 7, n 12, 2025. Disponível em: <https://bjhs.emnuvens.com.br/bjhs/article/view/6731>
- MUDDALOOR, P. *et al.* The human voice as a digital health solution leveraging artificial intelligence. *Sensors (Basel)*. v 25, n 11, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40968958/>. Acesso em 02/2026.
- MUDDALOOR, P. *et al.* The Human Voice as a Digital Health Solution Leveraging Artificial Intelligence. *Sensors*, v 25, n 11, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8220/25/11/3424>. Acesso em 12/2025.
- MURTON, O.M. *et al.* Acoustic voice and speech biomarkers of treatment status during hospitalization for acute decompensated heart failure. *Appl Sci (Basel)*. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37064434/>. Acesso em: 02/2026.
- ORSCHULIK, J. *et al.* Detection of Acute Respiratory Distress Syndrome using Sectoral Bioimpedance Spectroscopy – a Pilot Study. *International Journal of Bioelectromagnetism*, v. 20, n. 1, 2018. Disponível em: <https://d-nb.info/1186899905/34#page=71>. Acesso em 01/2025.
- PÁDUA, A.I.; ALVARES, F.; MARTINEZ, J.A.B. Insuficiência Respiratória. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 30º de dezembro de 2003. Disponível em: <https://revistas.usp.br/rmrp/article/view/549>. Acesso em 04/2024.
- PAHAR, M.; NIESLER T. Machine Learning based COVID-19 Detection from Smartphone Recordings: Cough, Breath and Speech. Preprint from arXiv, 2021. Disponível em: <https://europepmc.org/article/ppr/ppr343101>. Acesso em: 05/2025.
- PAHWA, S.; SHARMA, V.; ARORA, V. BIOMARKERS - ITS ROLE IN MEDICINE. *International Journal of pharmaceutical sciences and research*, 2017.

Disponível em: <https://ijpsr.com/bft-article/biomarkers-its-role-in-medicine/>. Acesso em: 04/2025.

PAPAZIAN, L. *et al.* Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*, v. 9, n. 69, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13613-019-0540-9>. Acesso em: 03/2024.

PELLEGRINO, R. *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*, Sheffield, v. 26, n. 5, p. 948-968, 2005. Disponível em: <https://colab.ws/articles/10.1183%2F09031936.05.00035205>. Acesso em 12/2025

PEREZ, J.; BRADAN, L.; TELIAS, I. Monitoring patients with acute respiratory failure during non-invasive respiratory support to minimize harm and identify treatment failure. *Critical Care*, v. 29, n. 147, 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13054-025-05369-9>. Acesso em: 01/2025.

PINCELLI, M.P. *et al.* Characteristics of COPD patients admitted to the ICU of a referral hospital for respiratory diseases in Brazil. *J Bras Pneumol.*, v 37, n 2, 2011. Disponível em: <https://jornaldepneumologia.com.br/related-article/1172>. Acesso em 01/2026.

PINHEIRO, B.V; PINHEIRO, G.S.M.; MENDES, M.M. Entendendo melhor a Insuficiência Respiratória Aguda. *Pulmão RJ*, v. 24, n. 3, 2015. Disponível em: <https://www.fisiosale.com.br/wp/wp-content/uploads/2019/06/Entendendo-a-IRpA.pdf>. Acesso em 10/2024.

QUIRINO, J.H.M. Biomarcadores para identificação da insuficiência respiratória: um estudo acústico. 2025. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde e Comunicação Humana) – Universidade Estadual Paulista, Marília, 2025.

RAMOS, A.F; MACEDO, E.C.O. Insuficiência Respiratória Aguda. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, 2023. Trabalho publicado como capítulo 17 do livro: *Urgências e emergências médicas*. São Paulo, Sarvier, 2023. Disponível em: <https://www.repositorio.ufal.br/handle/123456789/14576>. Acesso em 05/2024.

RANIERI, V.M. *et al.* Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, v. 307, n.23, 2012. DOI: 10.1001/jama.2012.5669. Disponível em: https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A8%3A27365768/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Agcd%3A76931862&crl=c&link_origin=scholar.google.com.br. Acesso em 01/2025.

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*, v. 46, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06312-y>. Acesso em 02/2024.

RODRIGUEZ, J.J.O. Prevalence and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, v. 22, n. 273, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12890-022-02067-y>. Acesso em 01/2025.

ROMERO-DAPUETO, C. et al. Pathophysiological Basis of Acute Respiratory Failure on Non-Invasive Mechanical Ventilation. *The Open Respiratory Medicine Journal*, v. 26, n. 9, 2015. DOI: [10.2174/1874306401509010097](https://doi.org/10.2174/1874306401509010097). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4541459/>. Acesso em: 05/2024.

SADANA, D. et al. Mortality associated with acute respiratory distress syndrome, 2009-2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care and Resuscitation*, v. 24, n. 4, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1441277223000406>. Acesso em: 05/2024.

SANTOS, Aline Oliveira; BRASOLOTTO, Alcione Ghedini. Análise acústica da voz de falantes brasileiros de diferentes décadas etárias. In: *Anais de evento científico em Fonoaudiologia*. Bauru: Universidade de São Paulo, 2011. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002256433>. Acesso em: 11/2025.

SANTUS P. et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study, v. 10 n. 10, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33040020/>. Acesso em: 08/2025

SARA J.D.S. et al. Guess What We Can Hear – Novel Voice Biomarkers for the Remote Detection of Disease. *Mayo Clin Proc*, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10043966/>. Acesso em: 02/2025.

SATALOFF, R.T.; HEMAN-ACKAH, Y.D.; HAWKSHAW, M.J. Clinical Anatomy and Physiology of the Voice. *Otolaryngologic Clinics of North America*, v. 40, n. 5, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0030666507000874>. Acesso em: 02/2025.

SHARMA, S. et al. High-Flow Nasal Cannula. *StatPearls* (internet), 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526071/>. Acesso em: 12/2024.

SIMONTE, R. et al. Advanced respiratory monitoring during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Clinical Medicine*, Basel, v. 13, n. 9, p. 2541, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/9/2541>. Acesso em 10/2025.

SONI, A. et al. Acoustic analysis of normal voice patterns in North Indian population. *Journal of Voice*, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892199723002278>. Acesso em: 04/2024.

SPADARO, S. et al. Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalised medicine. *Journal of Inflammation*, v. 16, n. 1, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12950-018-0202-y>. Acesso em: 04/2024.

SPAZZAPAN, E.A. et al. Acoustic measurements through the life Span: Jitter, shimmer, and Standard Deviation of Fundamental Frequency. *Journal of Voice*, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892199724004089>. Acesso em: 09/2025.

STEYERBERG, E.W. Coding of Categorical and Continuous Predictors. Clinical prediction Models, 2019. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-16399-0_9. Acesso em 02/2025.

SUMMERS, C. et al. Acute Respiratory Failure. Perioperative Medicine, v. 5, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7946379/>. Acesso em 11/2024.

SVARTAMAN, F.R.F. *et al.* Temporal prosodic cues for COVID-19 in Brazilian Portuguese speakers. Speech Prosody, v 23, n 26, 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/360794332_Temporal_prosodic_cues_for_COVID-19_in_Brazilian_Portuguese_speakers#fullTextFileContent Acesso em 01/2026.

SYED, S.A.; RASHID, M.; HUSSAIN, S. Meta-analysis of voice disorders databases and applied machine learning techniques. Mathematical Biosciences and Engineering, v. 17, n. 6, 2020. Disponível em: <https://www.aimspress.com/article/10.3934/mbe.2020404>. Acesso em: 04/2024.

THILLE, A.W. *et al.* Oxygen therapy and noninvasive respiratory supports in acute hypoxemic respiratory failure: a narrative review. Annals of Intensive Care, v. 14, n. 158, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13613-024-01389-w>. Acesso em: 07/2024.

TITZE, I.R. *Principles of voice production*. Iowa City: National Center for Voice and Speech, 2000.

TITZE, I.R. Voice Training and Therapy With a Semi-Occluded Vocal Tract: Rationale and Scientific Underpinnings. Journal of Speech, Language and Hearing Research, v. 49, n. 2, 2006. Disponível em: <https://pubs.asha.org/doi/abs/10.1044/1092-4388%282006/035%29>. Aesso em: 05/2024.

TITZE, I.R.; STORY, H. Acoustic interactions of the voice source with the lower vocal tract. The jornal of the acoustical society ofAmerica, v. 101, 1997. Disponível em: <https://pubs.aip.org/asa/jasa/article-abstract/101/4/2234/558246/Acoustic-interactions-of-the-voice-source-with-the>. Acesso em: 04/2024.

TITZE, I.R. Workshop on acoustic voice analysis: summary statement. Denver: National Center for Voice and Speech; 1995. Acesso em 02/2026.

TOBIN, M.J.; LAGHI, F.; JUBRAN, A. Ventilatory failure, ventilator support, and ventilator weaning. Compr Physiol., v. 2, n. 4, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720268/>. Acesso em: 11/2024.

TOLEDO, W.W.F. Desvio padrão, variação de amplitude e variação da frequência fundamental ao longo da vida. Marília: Universidade Estadual Paulista (UNESP); 2023. Dissertação (Mestrado em Fonoaudiologia). Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/entities/publication/2efe8436-95d6-46cf-8f15-0679a3c27d00>. Acesso em: 01/2026.

TONG, J.Y.; SATALOFF, R.T. Respiratory Function and Voice: The Role for Airflow Measures. Journal of Voice, v. 36, n. 4, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089219972030268X>. Acesso em 02/2024.

TRACEY, B. *et al.* Voice biomarkers of recovery from acute respiratory illness. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, v. 26, n. 6, p. 2787–2796, June 2022.

DOI: 10.1109/JBHI.2021.3137050. Disponível em:

<https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9658158>. Acesso em: 12/2024.

VICENT, J.L.; TACCONE, F.S. Understanding pathways to death in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, n. 5, 2020. Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30165-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30165-X/fulltext).

Acesso em 11/2024.

WANG, S. *et al.* The Role of Pulmonary Surfactants in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, 2021. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.698905/full>. Acesso em 07/2024.

WEGLARZ, K. *et al.* Assessment of breathing patterns and voice of patients with COPD and dysphonia. *Respiratory medicine*, v. 240, april-may 2025. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611125000745>. Acesso em 03/2025.

WOERD, B.V.D *et al* Evaluation of Acoustic Analyses of Voice in Nonoptimized Conditions. *Journal of Voice*, v. 34, n. 6, 2020 Disponível em:

<https://experts.mcmaster.ca/scholarly-works/3308994>. Acesso em 01/2026.

XIA, S. *et al.* Regulated Cell Death of Alveolar Macrophages in Acute Lung Inflammation: Current Knowledge and Perspectives. *Journal of Inflammation Research*, v. 17, 2024 . Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/JIR.S497775>. Acesso em: 01/2025.

XIA, T.; HAN, J.; MASCOLO, C. Exploring machine learning for audio-based respiratory condition screening: A concise review of databases, methods, and open issues. *Sage Journals*, v. 247, n. 22, 2022. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/15353702221115428>. Acesso em 12/2024.

YANG, J. *et al.* Predictive Modeling of Acute Respiratory Distress Syndrome Using Machine Learning: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research*, v. 27, 2025. DOI: [10.2196/66615](https://doi.org/10.2196/66615). Disponível em:

<https://www.jmir.org/2025/1/e66615/>. Acesso em: 09/2024.

YOUSEF, A.M.; HUNTER, E.J. Sensitivity of Acoustic Voice Quality Measures in Simulated Reverberation Conditions. *Bioengineering (Basel)*, v. 11, n 12, 2024.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39768071/> Acesso em: 02/2026.

ZAMORA-OBANDO, H.R. *et al.* BIOMARCADORES MOLECULARES DE DOENÇAS HUMANAS: CONCEITOS FUNDAMENTAIS, MODELOS DE ESTUDO E APLICAÇÕES CLÍNICAS. *Quim Nova*, v. 45, n. 9, 2022. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/qn/a/XXQbgpjVjbpJkgdZv879Xtb/?format=pdf&lang=pt>.

Acesso em 07/2024.

ZHANG, X. *et al.* A predictive model for respiratory distress in patients with COVID-19: a retrospective study. *Ann Transl Med.*, v. 8, n. 23, 2020. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7791231/>. Acesso em 11/2024.

ZHANG, Z. Mechanics of human voice production and control. The journal of the Acoustical Society of America, v. 140, n. 4, 2016. Disponível em: <https://pubs.aip.org/asa/jasa/article/140/4/2614/920673>. Acesso em: 01/2025.

ZHANG, Z. Vocal Fold Vertical Thickness in Human Voice Production and Control: A Review. Journal of Voice, v. 39, n. 5, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892199723000784>. Acesso em: 08/2025.