

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

EDIMAR PEDROSA GOMES

**IMPACTO DE UM PROTOCOLO DE AJUSTE DA FRAÇÃO INSPIRADA DE
OXIGÊNIO NA FREQUÊNCIA DE HIPEROXEMIA E USO EXCESSIVO DE
OXIGÊNIO EM PACIENTES EM VENTILAÇÃO MECÂNICA POR COVID-19**

JUIZ DE FORA
2022

EDIMAR PEDROSA GOMES

**IMPACTO DE UM PROTOCOLO DE AJUSTE DA FRAÇÃO INSPIRADA DE
OXIGÊNIO NA FREQUÊNCIA DE HIPEROXEMIA E USO EXCESSIVO DE
OXIGÊNIO EM PACIENTES EM VENTILAÇÃO MECÂNICA POR COVID-19**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde – área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título em Doutor em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro

JUIZ DE FORA

2022

Pedrosa Gomes, Edimar.

Impacto de um protocolo de ajuste da fração inspirada de oxigênio na frequência de hiperoxemia e uso excessivo de oxigênio em pacientes em ventilação mecânica por COVID-19 / Edimar Pedrosa Gomes. – 2022.

100 p. : il.

Orientador: Bruno do Valle Pinheiro

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2022.

1. Hiperóxia. 2. Ventilação Mecânica. 3. COVID-19. 4. Unidade de Terapia Intensiva. I. do Valle Pinheiro, Bruno , orient. II. Título.

EDIMAR PEDROSA GOMES

**IMPACTO DE UM PROTOCOLO DE AJUSTE DA FRAÇÃO INSPIRADA DE
OXIGÊNIO NA FREQUÊNCIA DE HIPEROXEMIA E USO EXCESSIVO DE
OXIGÊNIO EM PACIENTES EM VENTILAÇÃO MECÂNICA POR COVID-19**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde – área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título em Doutor em Saúde.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Maria Augusta de Mendonça Lima
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Rodrigo de Oliveira Moreira
Universidade Presidente Antônio Carlos

Prof. Dr. Fábio Ferreira Amorim
Universidade Federal de Brasília

AGRADECIMENTOS

A Deus, inteligência suprema e causa primária de todas as coisas, a gratidão pela vida e por sua presença paciente diante de nossas imperfeições. Soberanamente justo e bom, sempre nos permite recomeçar, dando-nos a oportunidade de progredir.

A minha família, obrigado pela paciência e por permitir que eu faça parte da vida de vocês. Minha esposa Giordana, agradeço por tudo e por ser essa mulher firme, ativa, corajosa e esmerada no amor. Sempre nos incentivando, buscando o melhor, e não nos deixando esmorecer. Te amo. Meu filho, Rodolfo Henrique, uma luz especial em nossas vidas, um potencial enorme sendo descoberto dentro da amorosidade, muito obrigado pela oportunidade de ser seu pai;

Aos meus pais, Edir Pedrosa Gomes e Nilson Gomes Nunes, ambos *in memoriam*, obrigado por me aceitarem como filho, por terem plantado as sementes da honestidade, do amor, do carinho e por acreditarem sempre nas minhas capacidades. Minhas tias Neuza Gomes Nunes Barbosa e Carmina Amélia Pedrosa Braga, ambas *in memoriam*, por acreditarem nas minhas possibilidades e serem como “mães” para mim. Aos meus tios, especialmente Oswaldo Pedrosa e Magna Maria Sobral Pedrosa, agradeço a oportunidade dessa convivência mais próxima e conto sempre com suas orações e bençãos. Aos meus primos, quase sempre irmãos, muito obrigado por dividirem comigo as alegrias e o amparo nos momentos difíceis.

Ao Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro, pessoa fundamental nessa caminhada, meu muito obrigado! Pessoa de inteligência ímpar, consegue ir além da medicina em suas habilidades e conhecimento. Além de orientador, é um amigo de alta estima, da qual me orgulho da convivência. Incansável e humano como médico, professor de raríssima sabedoria, transmite humildade, cultura e saber com generosidade. Assume o protagonismo em tudo que faz, o que não foi diferente diante da pandemia com

desafios tão importantes. Sua capacidade se dedicar ao que faz é um exemplo, sua sagacidade em estimular o que cada um tem de melhor é uma das virtudes mais caras. Mais uma vez, meu muito obrigado!

Ao Prof. Erich Vidal Carvalho, outro grande amigo e parceiro de muitos anos. Ao lado do Prof. Bruno assumiu grande responsabilidade para que esse trabalho tivesse o desfecho que hoje tem. Dono de uma inteligência também fora do comum e de uma dedicação invejável, é incansável e generoso com todos a sua volta. Nesse período de pandemia, apenas deixou mais claro a todos sua capacidade, dedicação e entrega no cuidar do próximo. Meu muito obrigado por dar ideias fundamentais para construção deste trabalho e assumir meus desafios como seus também.

Ao Prof Doutor Maycon de Moura Reboredo, pela oportunidade de dividir com todo o grupo sua competência e seus vastos conhecimentos, e fazer parte desse núcleo de pós-graduação desde seu início. Muito obrigado pela ajuda e disponibilidade de sempre.

À Profª Drª Maria Augusta de Mendonça Lima, profissional de grande inteligência, humildade e garra, obrigado pela parceria, amizade e confiança. Parabéns por sua dedicação ao ensino, ao cuidar do próximo e por sua competência durante tantos anos à frente da coordenação da UTI do Hospital Regional Dr. João Penido (FHEMIG).

Ao amigo Murilo Sérgio de Moura Marta, pela, amizade, carinho e torcida para que nosso trabalho fosse concluído. A todos os funcionários e professores do serviço de pneumologia do Hospital Universitário UFJF e do Departamento de Internato da UFJF meus sinceros agradecimentos pela força, ajuda e amizade, compreendendo nossos desafios. Aos participantes do Núcleo de Pesquisas em Pneumologia e Terapia intensiva, obrigado pela parceria e pela participação em todos os projetos.

À Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), minha primeira casa como professor, grato pela compreensão e ajuda e o apoio que essa instituição sempre nos deu em projetos de extensão e incentivo à carreira, hoje sob coordenação do Prof. Dr. Rodrigo de Oliveira Moreira.

Ao Hospital Universitário da UFJF – EBSEH meu muito obrigado por permitir que nosso trabalho fosse realizado. Aos funcionários das UTIs COVID e não COVID, muito obrigado pela parceria e parabéns por tanta dedicação e carinho.

À Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG) meus agradecimentos por abrigar nosso estudo e por todo apoio dispensado para que ele pudesse ser realizado. Ao Hospital Regional Dr. João Penido, meus sinceros agradecimentos por todo apoio e dedicação de todos, em momentos tão desafiadores e tão difíceis. À direção do hospital, com todas as suas gerências, fica meu agradecimento pela confiança, mas também os parabéns pelo esmero e dedicação para que desafios pudessem ser superados, e ainda hoje lutam lado a lado conosco para construção de um hospital melhor. A todos os setores do hospital, que sem exceção, não mediram esforços para que durante a pandemia o paciente pudesse ser atendido com dignidade com todos os recursos possíveis. Recursos humanos, serviço social, enfermagem, fisioterapia, núcleo interno de regulação, gestão de qualidade, enfim, todos que de alguma forma vestiram a camisa em prol do paciente e da sociedade, meus parabéns.

Aos funcionários que atuaram ao nosso lado na linha de frente. Vocês entraram para a história de forma anônima para muitos, mas tive o prazer de conhecer todos vocês nessas duas instituições públicas: Hospital Regional Dr. João Penido e Hospital Universitário. Vocês expuseram suas vidas para cuidar do próximo, não mediram esforços quando foram solicitados e mostraram o verdadeiro sentido da

frase: “verás que um filho teu não foge a luta”. Meus parabéns a todos, da faxina, refeitório, recepção, laboratório, imagem, fisioterapia, nutrição, farmácia, enfermagem e médicos. Compreendi ao lado de vocês o verdadeiro sentido da palavra herói. A exaustão de dias intermináveis, não os fizeram esmorecer e o amor no atendimento ao paciente foi traduzido pelos números positivos que ambas as instituições tiveram em seus resultados. Parabéns a todos e obrigado por serem um exemplo para mim.

Aos pacientes meu agradecimento pelo olhar agradecido e pela oportunidade de nos conhecermos em momento ímpar da história. Muitos foram os momentos de dor e sofrimento presenciados. Foram muitos telefonemas para familiares, onde sofremos um pouco com cada um a cada dia. Muitas vezes se calaram diante da doença muitas vezes implacável. Mas muitas foram as vitórias e guardo no íntimo cada palavra, cada incentivo e cada sorriso de retribuição que recebemos.

Que os resultados deste estudo possam contribuir de alguma forma no atendimento do paciente crítico.

*“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo,
qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim.”*

“Francisco Cândido Xavier”

RESUMO

Introdução: Pacientes com pneumonia causada pelo coronavírus (COVID-19) preenchem nas formas mais graves os critérios de síndrome do desconforto respiratório agudo, necessitando de ventilação mecânica e elevadas frações inspiradas de oxigênio (FiO_2) para reversão da hipoxemia. A exposição a FiO_2 acima do necessário (uso excessivo de oxigênio) e níveis plasmáticos supra fisiológicos de oxigênio (hiperoxemia) podem estar associados à piores desfechos. O controle da oxigenioterapia pela saturação periférica de oxigênio, além de evitar possíveis riscos, auxilia na economia desse insumo, principalmente em período de escassez.

Objetivo: Avaliar se um protocolo de ajuste da FiO_2 pela saturação periférica de oxigênio em pacientes em ventilação mecânica por COVID-19 pode reduzir a hiperoxemia e o uso excessivo de oxigênio.

Métodos: Estudo prospectivo de coortes comparativas realizado em duas unidades de terapia intensiva (UTI) dedicadas ao tratamento de adultos infectados com COVID-19 em ventilação mecânica. Uma UTI, chamada conservadora, adotava um protocolo de ajuste de FiO_2 pela saturação periférica de oxigênio e a outra UTI, chamada controle, não seguia nenhum protocolo de ajuste. Foram incluídos pacientes acima de 18 anos, com diagnóstico confirmado de COVID-19, em ventilação mecânica e excluídos pacientes hipoxêmicos nas primeiras 24 horas de intubação, pacientes intubados a mais de 24 horas antes da admissão, pacientes que necessitaram de menos de 48 horas de suporte ventilatório e pacientes em cuidados paliativos. Ambas as unidades utilizavam parâmetros protetores de ventilação mecânica. Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados na admissão e os parâmetros ventilatórios e gasométricos nos dias 1 (D1) e 2 (D2) de ventilação mecânica. Foi definida como hiperoxemia a $PaO_2 >100$ mmHg e definido como uso excessivo de oxigênio o emprego de $FiO_2 >60\%$ em pacientes com hiperoxemia. Hiperoxemia sustentada foi definida como a presença de hiperoxemia tanto no D1 como no D2. Os desfechos secundários incluíram ocorrência de hipoxemia ($PaO_2 <55$ mmHg, independente da FiO_2); número de dias livres de ventilação mecânica em 28 dias; tempo de permanência na UTI; mortalidade na UTI, mortalidade hospitalar, em 28 e 60 dias.

Resultados: Oitenta e dois pacientes foram incluídos na UTI conservadora e 145 na UTI controle. Houve menor prevalência de hiperoxemia no D1 (40,2% vs. 75,9%, $p <0,001$), hiperoxemia no D2 (32,9% vs. 65,5%, $p <0,001$) e de hiperoxemia sustentada

(12,2% vs. 49,6%, $p < 0,001$) na UTI conservadora. O uso excessivo de oxigênio também foi menos frequente na UTI conservadora no D1 (18,3% vs. 52,4%, $p < 0,001$) e no D2 (10,9% vs. 35,2%, $p < 0,001$). Ser admitido na UTI controle foi um fator independente associado à hiperoxemia (OR = 9,04, IC95% entre 3,94-20,73, $p < 0,0001$), hiperoxemia sustentada (OR = 6,73, IC95% entre 2,98-15,19, $p < 0,0001$) e ao uso excessivo de O₂ (OR = 4,85, IC95% entre 2,44-9,61, $p < 0,001$). Análise multivariada não encontrou relação entre hiperoxemia no D1, hiperoxemia sustentada ou uso excessivo de O₂ quanto a mortalidade ou outros desfechos clínicos.

Conclusão: Seguir um protocolo de ajuste da FiO₂ foi associado a menos hiperoxemia e uso de oxigênio. Embora esses resultados não estejam associados com melhores resultados clínicos, adotar um protocolo de ajuste da FiO₂ pode ser útil e seguro em um cenário de menor oferta de insumos como visto durante a pandemia de COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; hiperóxia; unidade de terapia intensiva; ventilação mecânica

ABSTRACT

Introduction: Patients with severe forms of pneumonia caused by coronavirus (COVID-19) can meet criteria for acute respiratory distress syndrome and may require invasive mechanical ventilation with high fraction of inspired oxygen (FiO_2) to reverse hypoxemia. The exposure to high FiO_2 (excessive oxygen level) and elevated levels of oxygen in plasma (hyperoxemia) can be associated with worse outcomes. Thus, a more conservative oxygen use controlled by peripheral oxygen saturation can reduce risks and spare oxygen.

Objective: We examined whether a protocol for FiO_2 adjustment can reduce hyperoxemia and excess oxygen use in COVID-19 patients mechanically ventilated.

Methods: A prospective comparative cohort study conducted in two intensive care units (ICU) dedicated to COVID-19 patients in mechanical ventilation. A FiO_2 adjustment protocol was already applied in one of the participant ICU (conservative-oxygen ICU) and the other, did not follow the FiO_2 protocol (control-ICU). Consecutive patients aged 18 years or older, admitted in the ICUs with COVID-19 and who received invasive mechanical ventilation were eligible. We excluded patients who had received invasive mechanical ventilation for more than 24 hours before admission, patients who were ventilated for less than 48 hours, patients with hypoxemia on day 0, and those for whom life-sustaining treatment was withheld. The ventilatory parameters were set to keeping a protective mechanical ventilation. At ICU admission, clinical and laboratory data day 1 (D1) and day (2). Hyperoxemia was defined as $\text{PaO}_2 >100$ mmHg and excess oxygen use as $\text{FiO}_2 >60\%$ in patients with hyperoxemia. Sustained hyperoxemia was defined as the presence of hyperoxemia on days 1 and 2. Secondary outcomes included: occurrence of hypoxemia ($\text{PaO}_2 <55$ mmHg, regardless of FiO_2), number of ventilator-free days at day 28, length of stay in the ICU, ICU mortality, hospital mortality in 28 and 60 days

Results: Eighty-two patients from the conservative-oxygen ICU and 145 from the control ICU were included. The conservative-oxygen ICU presented lower prevalence of hyperoxemia on day 1 (40.2% vs. 75.9%, $p <0.001$) and day 2 (32.9% vs. 65.5%, $p <0.001$) and of sustained hyperoxemia (12.2% vs. 49.6%, $p <0.001$). Excess oxygen use was less frequent in the conservative-oxygen ICU on day 1 (18.3% vs. 52.4%, $p <0.001$) and day 2 (10.9% vs. 35.2%, $p <0.001$). Being admitted in the control ICU was

independently associated with hyperoxemia (OR = 9.04, IC95% (3.94-20.73), $p < 0.0001$), sustained hyperoxemia (OR = 6.73, IC95% (2.98-15.19), $p < 0.0001$) and excess oxygen use (OR = 4.85, IC95% (2.44-9.61), $p < 0.001$). Multivariable analyses found no independent relationship between day 1 hyperoxemia, sustained hyperoxemia, or excess FiO₂ use and adverse clinical outcomes.

Conclusions: Following FiO₂ protocol was associated with lower hyperoxemia and less excess oxygen use. Although those results were not associated with better clinical outcomes, adopting FiO₂ protocol may be useful in a scenario of depleted oxygen resources, as was seen during the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19; hyperoxia; intensive care unit; mechanical ventilation

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ATP	Trifosfato de adenosina
AVE	Acidente vascular encefálico
CaO ₂	Conteúdo arterial de oxigênio
CmH ₂ O	Centímetros de água
CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Dióxido de carbono
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
C _{RS}	Complacência do sistema respiratório
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ΔP	<i>Driving pressure</i>
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
HALI	<i>Hyperoxic acute lung injury</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC-95%	Intervalo de confiança de 95%
IQR	Intervalo interquartil
IRAH	Insuficiência respiratória aguda hipoxêmica
Irpm	Incursões respiratórias por minuto
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
mmHg	Milímetros de mercúrio
O ₂	Oxigênio

O ₂ ⁻	Ânion superóxido
OH ⁻	Radical hidroxila
ONOO ⁻	Ânion peroxinitrito
OR	<i>Odds ratio</i>
PaCO ₂	Pressão arterial de dióxido de carbono
PAO ₂	Pressão alveolar de oxigênio
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PBW	Peso predito para o paciente
PEEP	Pressão expiratória final positiva
P _{plat}	Pressão de platô
PSV	Pressão de suporte
PvO ₂	Pressão venosa mista de oxigênio
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RR	<i>Relative risk</i>
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
SaO ₂	Saturação arterial de oxigênio
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SARS-Cov-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
STEMI	Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UTI	Unidade de terapia intensiva
VILI	Lesão induzida pela ventilação mecânica

VM	Ventilação mecânica
V/Q	Relação ventilação-perfusão
V _T	Volume corrente

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA HIPOXÊMICA NA COVID-19	15
2.2	VENTILAÇÃO MECÂNICA NO PACIENTE COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA HIPOXÊMICA POR COVID-19.....	17
2.3	HIPERÓXIA E HIPEROXEMIA.....	20
2.3.1	FISIOPATOLOGIA DA HIPERÓXIA.....	20
2.3.2	REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA HIPERÓXIA, HIPEROXEMIA.....	25
2.3.3	EFEITO DA HIPERÓXIA NOS PACIENTES CRÍTICOS.....	29
2.3.4	EFEITOS DA HIPEROXEMIA NA VENTILAÇÃO MECÂNICA.....	33
2.3.5	EFEITOS DA HIPERÓXIA NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO DO AGUDO	40
2.4	ESTRATÉGIAS PARA REDUÇÃO DO USO DE OXIGÊNIO.....	46
3	HIPÓTESES	50
4	OBJETIVOS	51
4.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	51
4.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	51
5	MÉTODOS	52
5.1	DESENHO E LOCAL DO ESTUDO.....	52
5.2	PACIENTES.....	52
5.3	PROTOCOLO DE AJUSTE DA FiO ₂	53
5.4	ESTRATÉGIA VENTILATÓRIA ADOTADA NAS UTIs.....	53
5.5	VARIÁVEIS ANALISADAS.....	55

5.6	DESFECHOS.....	56
5.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	57
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	59
6.1	RESUMO DO ARTIGO.....	59
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
8	CONCLUSÃO.....	62
	REFERÊNCIAS.....	63
	APÊNDICES.....	75
	ANEXOS.....	95

1 INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, a infecção por um novo betacoronavírus, tornou-se uma pandemia. A doença descrita como COVID-19 causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), tem na insuficiência respiratória aguda hipoxêmica (IRAH) sua principal característica e na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sua forma de maior mortalidade, caracterizando a maioria dos pacientes admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI)¹. Nesse sentido, o uso de altas frações inspiradas de oxigênio (FiO_2) associados à ventilação mecânica, representa o principal pilar do tratamento destes pacientes²⁻⁵.

A base da ventilação mecânica (VM) por COVID-19 é a utilização dos parâmetros protetores estudados na SDRA clássica, incluindo a limitação do volume corrente (V_T) entre 6 a 8 ml/kg, pressão de platô (P_{plat}) menor ou igual a 30 cmH₂O e *driving pressure* (ΔP) menor ou igual a 15 cmH₂O⁶. Em relação aos parâmetros associados à oxigenação, como FiO_2 e pressão expiratória final positiva (PEEP), alguns estudos sugerem que pacientes com SDRA moderada ou grave beneficiam-se de PEEPs mais altas, enquanto aqueles com SDRA leve beneficiam-se de PEEPs mais baixas⁷⁻⁹. Além de PEEPs elevadas, com ou sem manobras de recrutamento alveolar, a ventilação em posição prona, o uso de óxido nítrico inalatório e a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) são opções efetivas na correção da hipoxemia^{10; 11}. Apesar dessas medidas para melhora da oxigenação, é comum que pacientes com SDRA necessitem utilizar altas FiO_2 , que nas em formas moderadas e leves podem expor os pacientes a níveis supra fisiológicos de oxigênio (O_2) ou hiperoxemia^{12; 13}.

Desde a sua descoberta, o O₂ se tornou peça fundamental no entendimento do metabolismo aeróbico e método terapêutico para correção da hipóxia^{14; 15}. No entanto, mesmo sendo fundamental na síntese de adenosina trifosfato (ATP), o O₂ ao ser utilizado no metabolismo aeróbio é capaz de produzir espécimes reativos, chamados (ROS, o inglês, "reactive oxygen species), capazes de interagir na oxidação de lipídios de vários setores celulares e causar danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA), com potencial efeito na apoptose de células¹⁶⁻¹⁹. Sistemas antioxidantes protegem nossas células desse efeito, no entanto, quando sobrecarregado pelo excesso de radicais livres, as células expostas aos ROS sofrem o que chamamos de estresse oxidativo^{18; 20; 21}. A hiperóxia corresponde à exposição dos tecidos a oferta excessiva de O₂ com elevação proporcional de ROS, enquanto que a hiperoxemia reflete os níveis supra fisiológicos sanguíneos de O₂ ao qual os pacientes podem estar expostos durante a oxigenioterapia²². Nos pulmões, o dano celular produzido por ROS e o processo inflamatório subsequente no parênquima pulmonar é descrito como injúria pulmonar aguda causada pela hiperóxia ou HALI (do inglês, *hyperoxic acute lung injury*)²³.

Estudos observacionais mostraram que tanto a hipóxia quanto a hiperoxemia estariam associados a aumento de mortalidade em pacientes críticos^{21; 24; 25}. Esses resultados motivaram os estudos randomizados que buscaram mostrar a eficácia e segurança do uso de uma terapia conservadora versus uma terapia liberal do uso de O₂ em pacientes críticos, nem todos com resultados concordantes²⁶⁻³⁰. Esses estudos foram revisados em uma meta-análise que teve como principal resultado a demonstração de que uma estratégia liberal de uso de O₂ em pacientes críticos está relacionada ao aumento de óbito hospitalar, sendo citada como referência nos principais consensos envolvendo oxigenioterapia de pacientes críticos³¹⁻³⁴.

Para correção da hipoxemia, os pacientes com SDRA estão mais susceptíveis à prática da hiperoxemia, assim como exposição à FiO_2 excessivas após atingir níveis fisiológicos de oxigenação¹². No entanto, o impacto da hiperoxemia em pacientes em VM devido a SDRA, permanece controverso. Estudo epidemiológico mostra que os pacientes que preenchem critérios de SDRA nas primeiras 48 horas de internação, 30% apresentam hiperoxemia no primeiro dia e 66% estão em uso excessivo de O_2 , o que se sustentou no segundo dia em 41% dos pacientes³⁵. Dois recentes estudos randomizados não mostraram diferenças significativas entre estratégias liberais ou mais conservadoras de administração de O_2 quanto a mortalidade^{36; 37}. No entanto, a utilização de protocolos de ajustes pela saturação periférica de oxigênio (SpO_2) se mostram eficazes e seguros na correção da hiperoxemia, o que pode impactar nos custos, principalmente em situação de escassez na oferta de O_2 ^{38; 39}.

Diante dos potenciais riscos apresentados pela exposição excessiva ao O_2 levando a valores supra fisiológico de PaO_2 e a segurança e efetividade da implantação de um protocolo de ajuste da FiO_2 por meio da SpO_2 , o objetivo do nosso estudo foi avaliar o impacto de um protocolo de ajuste da FiO_2 com base na SpO_2 sobre a ocorrência de hiperoxemia e uso excessivo de O_2 , em pacientes em VM por COVID-19.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA HIPOXÊMICA NA COVID-19

No final de dezembro de 2019, foi descrito na China o primeiro caso de pneumonia causada por um novo betacoronavírus, até então sem imunidade pré-existente em humanos, o que tornava qualquer pessoa susceptível à infecção⁴⁰. Desde então, a doença descrita como COVID-19, causada pelo coronavírus da SARS-CoV-2, tornou-se uma pandemia, com grande número de óbitos, impacto na economia mundial e elevado gastos nos sistemas de saúde⁴¹.

Com base em estudos populacionais realizados antes dos esquemas vacinais, estima-se que 33% dos pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, embora capazes de transmitir a doença, nunca venham desenvolver qualquer sintoma⁴². Estudo epidemiológico do *Chinese Center for Disease Control and Prevention* durante os primeiros seis meses de pandemia mostrou que 81% dos pacientes sintomáticos apresentam doença leve, com ou sem pneumonia, 14% apresentavam doença grave com dispneia ou hipoxemia e envolvimento de mais de 50% do parênquima pulmonar em 48 horas e 5% eram pacientes críticos com necessidade de cuidados em UTI⁴. A letalidade populacional foi estimada em 2,3%, com a grande maioria desses óbitos ocorrendo nos pacientes admitidos em terapia intensiva devido a IRAH^{2; 4}. A taxa de mortalidade foi maior em grupos específicos de pacientes variando entre os diferentes países ou mesmo regiões distintas de um mesmo país³. Estudo retrospectivo de 250 mil internações no Brasil mostrou uma mortalidade média de 38% para os pacientes hospitalizados, 59% para os pacientes em terapia intensiva, chegando a 80% naqueles que necessitaram de VM por IRAH.

Essas taxas variaram com a região estudada, assim como apresentaram influência da idade e de outros fatores de risco¹.

A grande maioria dos indivíduos internados em UTI com IRAH por COVID-19 preenche os critérios diagnósticos da SDRA, em seus diferentes níveis de gravidade, conforme a definição de Berlin⁴³. Entretanto, ainda existe discussão sobre o comportamento fisiopatológico da SDRA associada a COVID-19 ser ou não distinto da SDRA clássica^{44; 45}. Apesar de eventos fisiopatológicos e de apresentação clínica semelhantes à SDRA clássica, pelo menos dois fenótipos foram inicialmente descritos em pacientes com SDRA por COVID-19: tipo L (do inglês, *low*) e tipo H (do inglês *high*)⁴⁶. O fenótipo L caracteriza-se por menor elastância (maior complacência - C_{rs}), menor edema alveolar e menor peso pulmonar. Com maior área de ventilação pulmonar normal, no fenótipo L a hipoxemia pode ser explicada pela ineficiência da regulação da perfusão e perda da vasoconstrição hipóxica por vasoplegia, com manutenção da pressão na artéria pulmonar normal. Imagens em vidro fosco estão presentes somente em regiões subpleurais e fissuras, com pequenas regiões não aeradas. Essas características fazem com que a possibilidade de recrutamento seja menor e uma resposta à hipoxemia possa ser clinicamente percebida por aumento do volume minuto, queda nos níveis de $PaCO_2$ e pouca dispneia, uma vez que o paciente inala o volume desejado⁴⁷. O fenótipo H caracteriza-se por maior elastância (menor C_{rs}), maior edema e peso pulmonar. Parte do fluxo sanguíneo perfunde áreas não aeradas em função do edema alveolar, o que caracteriza o *shunt*, principal mecanismo de hipoxemia neste fenótipo. A presença de maiores áreas de edema alveolar e o maior peso pulmonar aumenta o potencial de recrutamento alveolar no fenótipo H⁴⁴⁻⁴⁶. O reconhecimento desses dois fenótipos não é unanimidade entre os diferentes grupos que estudam IRAH por COVID-19^{5; 48}. Além disso, um fenótipo pode evoluir

para outro, sinalizando a evolução clínica em um mesmo paciente^{47; 49}. Os mesmos autores que descreveram os fenótipos chamam a atenção para a possibilidade de diferentes valores de C_{rs} para valores semelhantes de relação PaO_2/FiO_2 , o que pode ocorrer como evolução de um mesmo paciente^{5; 11; 47}. Embora os fenótipos possam apresentar diferenças clínicas, os princípios da VM protetora já descritos para a SDRA convencional aplicam-se para os pacientes com COVID-19, independentemente do fenótipo que eventualmente apresente^{5; 50-53}

2.2 VENTILAÇÃO MECÂNICA NO PACIENTE COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA HIPOXÊMICA POR COVID-19

A base da VM na SDRA por COVID-19 é a aplicação dos parâmetros protetores, bem estabelecidos em estudos conduzidos em pacientes com SDRA clássica^{6; 41; 54-59}. Esses parâmetros incluem a limitação do V_T , inicialmente entre 6 a 8 ml/kg de peso predito. Limitações maiores do V_T podem ser necessárias para manter a P_{plat} menor ou igual a 30 cmH₂O e a ΔP menor ou igual a 15 cmH₂O, parâmetros que estão associados a menor risco de desenvolvimento de lesão induzida pela ventilação mecânica (VILI), resultando em menor mortalidade e menor tempo de VM⁵⁴. Com a redução do V_T , pode-se minimizar a redução do volume minuto com o aumento da frequência respiratória (FR), frequentemente a valores de até 35 irpm^{54; 59-61}.

Em relação aos parâmetros associados à oxigenação, como FiO_2 e PEEP, não há consenso sobre a melhor forma de ajustá-los. Alguns estudos sugerem que pacientes com SDRA moderada ou grave beneficiam-se de PEEPs mais altas, enquanto aqueles com SDRA leve beneficiam-se de PEEPs mais baixas⁷⁻⁹. Também não há consenso sobre a estratégia ideal para a escolha da PEEP, havendo como

opções o emprego de tabelas PEEP-FiO₂ ou ajuste da PEEP pela melhor C_{rs} ^{7; 56; 59}. Após esses ajustes, caso o paciente mantenha-se com a relação PaO₂/FiO₂ menor que 150 mmHg, com a PEEP de pelo menos 10 cmH₂O, recomenda-se a ventilação em posição prona, a qual deve ser mantida por 15 a 18 horas por dia, observando-se os parâmetros ventilatórios protetores⁵⁷. Após esse período, o paciente é retornado para posição supina e, se após quatro horas voltar a apresentar relação PaO₂/FiO₂ menor que 150 mmHg, novo ciclo de posição prona está indicado⁵⁷.

Esses conceitos de VM protetora não chegaram a ser estudados de forma prospectiva e randomizada em pacientes com SDRA por COVID-19 e foram adotados a partir dos resultados obtidos em pacientes com SDRA por outras etiologias. Mesmo sem evidências definitivas, estudos observacionais mostram que a não aplicação de parâmetros protetores associaram-se à piores desfechos também em pacientes com SDRA por Covid-19, como observado por Botta et al em estudo realizado em 18 UTIs na Holanda, com a inclusão de 553 pacientes com COVID-19, demonstrou que o emprego de V_T acima da mediana de 6,3 ml/kg de peso predito, assim como a presença de baixa C_{rs} na monitorização da mecânica ventilatória, associaram-se de forma independente a maior mortalidade em 28 dias^{5; 51; 62; 63}. De forma semelhante, estudo observacional conduzido por Grasselli et al. na Itália demonstrou que pacientes com necessidade de maiores valores de PEEP na admissão também tiveram maior mortalidade (RR = 1,04, IC95% entre 1,01-1,06, p = 0,009)⁶⁴. Já Estensoro et al, em estudo prospectivo, avaliaram 1909 pacientes ventilados devido a COVID-19 e observaram que pacientes que morreram apresentavam maior P_{plat}, menor C_{rs} e maior ΔP. Ao realizar regressão multivariada de Cox, os autores encontraram os seguintes fatores associados à maior mortalidade de forma independente: idade, escore de comorbidade de Charlson, uso de vasopressores e maiores valores de ΔP no primeiro

dia de VM (OR = 1,05, IC95% entre 1,03-1,08, $p < 0,001$)⁶². Também a potência mecânica ou *mechanical power*, que representa a energia em joules aplicada no pulmão durante a ventilação por minuto, tem sido associada a desfechos em pacientes em VM e foi avaliada na SDRA por COVID-19. Em uma coorte retrospectiva, Schuijt et al. demonstraram que valores de potência mecânica acima de 17 J/min associaram-se a maior mortalidade em pacientes com COVID-19 em VM (RR = 1,39, IC95% entre 1,04-1,86, $p = 0,026$)⁶⁵.

Além dos ajustes ventilatórios não protetores, a gravidade da SDRA, refletida por menores valores de PaO_2/FiO_2 e de C_{rs} , também associa-se a maior mortalidade, como era de se esperar⁴⁷. Entretanto, embora na SDRA a hipoxemia seja um dos principais problemas iniciais, uma vez instituída a VM, geralmente ela é revertida, o que se observa também nos pacientes com COVID-19, onde a presença de hipoxemia refratária à administração de oxigênio se mostrou mais frequente^{11; 47; 66; 67}. Algumas estratégias ventilatórias, como a aplicação de PEEPs elevadas, com ou sem manobras de recrutamento alveolar e ventilação em posição prona são eficazes em reverter a hipoxemia^{10; 11}. Em casos refratários a essas manobras, o uso de óxido nítrico inalatório e a ECMO são opções também efetivas¹⁰.

Apesar da existência dessas medidas para melhora da oxigenação em pacientes com SDRA, nas formas mais graves é comum a exposição a altas FiO_2 , sem que haja hiperoxemia³⁵. Já nas formas moderadas e leves da SDRA, a manutenção de FiO_2 elevada pode levar à hiperoxemia^{12; 13}. O uso de elevadas FiO_2 , além do necessário para evitar a hipoxemia, tem o potencial de expor os pulmões às ROS, o que pode ser um fator de lesão pulmonar induzida pela VM (VILI, do inglês “*ventilator-induced lung injury*”)⁶⁸.

2.3 HIPERÓXIA E HIPEROXEMIA

2.3.1 – FISIOPATOLOGIA DA HIPERÓXIA

Desde sua descoberta no século XVIII e da compreensão de sua participação na síntese de ATP, o O_2 passou a ser peça fundamental no entendimento do metabolismo aeróbico e método terapêutico importante no tratamento da hipóxia¹⁴. Apesar de existirem diferentes mecanismos celulares, teciduais e sistêmicos para uma certa tolerância à falta de O_2 , a hipóxia pode resultar rapidamente na morte celular, com consequente dano tecidual e disfunção orgânica⁶⁹. Entre os principais mecanismos de hipóxia destacam-se a hipoxemia (pressão arterial de O_2 (PaO_2) <60 mmHg ou saturação arterial de O_2 (SaO_2) $<88\%$), a redução do conteúdo arterial de O_2 (CaO_2) por baixos níveis de hemoglobina, deficiências no débito cardíaco e dificuldade de captação e utilização do O_2 pela própria célula¹⁵.

O O_2 é fundamental para o funcionamento celular aeróbico, ao participar das reações químicas que levam à obtenção de energia a partir de moléculas de glicose, ácidos graxos e aminoácidos. Quase todas essas reações oxidativas utilizadas para formar compostos de alta energia a partir preferencialmente da glicose, ocorrem nas mitocôndrias. O ácido pirúvico, derivado principalmente da glicose é convertido em acetil-CoA, que é processado para ácido cítrico, liberando átomos de hidrogênio, dióxido de carbono (CO_2) e energia, no ciclo bioquímico conhecido com ciclo de Krebs. A energia liberada nesse processo converte difosfato de adenosina (ADP) em ATP, enquanto o CO_2 que é liberado da célula e os átomos de hidrogênio, se combinam com o O_2 formando água¹⁵.

Apesar de ser fundamental para o funcionamento celular aeróbico, o metabolismo do O_2 é responsável pela formação de moléculas com elétrons reativos não pareados, chamadas ROS, incluindo peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila (OH^\cdot), ânion superóxido (O_2^\cdot) e ânion peroxinitrito ($ONOO^-$)^{14; 19; 70}. As ROS interagem com elétrons de componentes celulares lipídicos e proteicos próximos, causando rupturas de membranas, disfunções enzimáticas e mitocondriais e danos no ácido desoxirribonucleico (DNA). Esses mecanismos auxiliam nos processos de defesa celular mas, em excesso, leva à disfunção ou mesmo morte da célula^{16; 17; 19}. Em resposta ao potencial efeito lesivo, a célula apresenta mecanismos de defesa, como os antioxidantes, que buscam anular as ROS por meio de sistemas enzimáticos como a superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase e outros fatores não enzimáticos, como vitamina C, vitamina E, β -caroteno e ácido úrico²². No momento em que a produção de ROS é maior do que os mecanismos de defesa, temos o que chamamos de estresse oxidativo^{19; 20}.

Em condições fisiológicas a pressão atmosférica é capaz de fornecer à espécie humana uma pressão alveolar de oxigênio (PAO_2) de 104mmHg, a qual pode chegar a 149 mmHg em situações de hiperventilação. O O_2 é continuamente absorvido dos alvéolos pela membrana alvéolo-capilar, através da difusão, mantendo nos capilares alveolares os mesmos níveis tensionais de O_2 . A combinação química reversível da hemoglobina com o O_2 responde por 97% do $Ca O_2$, estando 3% diluídos no plasma. Devido a existência de áreas com baixa relação ventilação perfusão (V/Q), o sangue chega ao átrio esquerdo com PaO_2 em torno de 95 mmHg, suficiente para manter mais de 95% da hemoglobina saturadas pelo O_2 (SaO_2)¹⁵. Nessas condições, administrar frações inspiradas de O_2 (FiO_2) mais elevadas aumentaria o O_2 dissolvido no plasma, mas com pouco impacto sobre a SaO_2 que se manteria próxima à 100%⁷¹.

Essa possibilidade de ampliar o O₂ dissolvido no plasma já foi estudada em condições de pacientes criticamente hemodiluídos ou com níveis de hemoglobina muito baixos, porém sem eficácia terapêutica confirmada^{71; 72}. Outras aplicações da maior oferta de O₂ incluiriam: 1) pré-oxigenação antes da intubação traqueal como uma forma de prolongar o tempo seguro de apneia; 2) manutenção de hiperoxemia durante procedimentos cirúrgicos para explorar o potencial efeito bactericida do O₂, porém ainda sem definição um nível de FiO₂ ideal nem o tempo necessário para tais efeitos^{71; 73}; 3) tratamento em casos de intoxicação por cianeto, em que o O₂ tem dificuldade de despreendimento da hemoglobina para os tecidos e tratamento da intoxicação por monóxido de carbono, situação em que a afinidade desta molécula pela hemoglobina reduz a capacidade de transporte de O₂⁷⁴.

Hiperóxia pode ser conceituada como o excesso de oferta de O₂ aos tecidos e órgãos, representando riscos diretos de toxicidade pulmonar quando a PAO₂ excede aos valores obtidos sobre condições normais de pressão, enquanto que hiperoxemia refere à níveis supra fisiológicos O₂ no plasma (PaO₂ >100mgHg)^{70; 75}. Nessas situações ocorre elevação proporcional da produção de ROS, levantando a hipótese de que o uso medicinal do O₂, se em níveis muito elevados, pode não ser isento de riscos^{19; 70; 76; 77}. Além de não trazer benefícios clínicos, a hiperoxemia e a consequente hiperóxia tecidual podem aumentar o estresse oxidativo, causando lesão celular induzida pelo O₂^{19; 22; 78}. A intensidade desta resposta inflamatória, bem como a produção de antioxidantes, pode variar entre os tecidos e espécies animais, explicando as diferentes susceptibilidades entre órgãos e indivíduos à lesão celular induzida por ROS¹⁸.

Nos pulmões, o dano celular produzido por ROS e o processo inflamatório subsequente no parênquima pulmonar é descrito como injúria pulmonar aguda

causada pela hiperóxia ou HALI (do inglês, *hyperoxic acute lung injury*)²³. Essa forma de lesão tecidual se comporta histologicamente como dano alveolar difuso, como consequência de um complexo sistema de inflamação ativado por diversas vias celulares e moleculares¹⁸. O dano capilar-endotelial é o passo inicial, seguido da produção de óxido nítrico, que potencializa a formação de ROS e da liberação de citocinas inflamatórias, como as interleucinas (IL) 6 e 8, que contribuem para a formação de edema e hemorragia⁷⁹. Fatores de crescimento queratinócito são ativados e induzem a hiperplasia alveolar tipo II, como uma forma adaptativa à exposição excessiva ao O₂⁸⁰. Vias de apoptose ocorrem nas células por ativação de receptores externos assim como vias intrínsecas dentro da mitocôndria, levando à morte celular e formação de necrose⁷⁹. Durante o processo inflamatório, IL antiinflamatórias, como as IL 11 e 13, são liberadas e limitam os danos na membrana celular lipídica e no DNA⁸⁰.

Alguns estudos em animais buscaram comprovar a existência da HALI e seus efeitos com diversas concentrações de O₂ e por diferentes tempos de exposição. Estudos em ratos, camundongos, coelhos, gatos e cães demonstraram que cada espécie se comporta de forma diferente a diversos níveis de FiO₂ e tempos de exposição ao O₂, ficando evidente que concentrações de FiO₂ acima de 60% se relacionavam a morte prematura dos animais^{19; 72; 78; 79; 81}.

Apesar de alguns estudos experimentais em animais demonstrarem o potencial risco de HALI, a relevância clínica dessa lesão em humanos ainda é questionada. Alguns estudos sugerem que, nos pulmões, o O₂ torna-se potencialmente tóxico quando uma FiO₂ maior que 60% é administrada por tempo maior ou igual a 24 horas sobre condições barométricas normais, embora não haja

consenso sobre esses valores e nem mesmo sobre a real toxicidade do O₂ nos pulmões^{19; 69; 70; 75}.

Além dos mecanismos celulares, outros efeitos do O₂ nos pulmões podem ser observados. A administração de elevadas FiO₂ pode reduzir a troca gasosa ao aumentar a pressão venosa mista de O₂ (PvO₂) e desfazer a vasoconstrição pulmonar causada pela hipóxia, elevando o *shunt* pulmonar principalmente em áreas com atelectasias^{82; 83}. Essas áreas de atelectasia podem ser potencializadas pela própria administração de O₂ em alto fluxo nas vias aéreas, o qual substituirá o nitrogênio durante a ventilação alveolar⁸⁴. Ao contrário do nitrogênio, que é um gás inerte, o O₂ é rapidamente absorvido, o que favorece o colapso alveolar^{22; 84}. Estudos em pacientes com lesão pulmonar aguda submetidos à VM confirmam queda significativa no recrutamento pulmonar quando a FiO₂ de 60% é modificada para 100% e esse efeito é revertido com a utilização de PEEP, recrutando áreas atelectasiadas^{22; 85; 86}. Entretanto, com o avanço no conhecimento da VILI, sobretudo com a caracterização do papel de altos V_T e altas pressões na sua patogênese e do potencial papel protetor da PEEP, a importância de altas FiO₂ como fator de lesão pulmonar durante a VM passou a ser questionada^{24; 87}.

O pulmão, no entanto, não é o único órgão envolvido em possíveis efeitos da hiperóxia. Em resposta ao excesso de O₂, ocorre nos vasos periféricos menor disponibilidade de óxido nítrico, devido ao aumento de ROS e liberação de ATP pelos eritrócitos⁸⁸. Esses eventos induzem a vasoconstrição periférica e aumento da resistência vascular sistêmica, de forma mais pronunciada na circulação coronariana e cerebral⁸⁹. Na função cardiovascular, além do aumento da resistência vascular periférica, o débito cardíaco sofre queda devido à redução do estímulo parassimpático⁸⁹. Em função de todos esses potenciais efeitos deletérios relacionados

à exposição a níveis excessivos de O₂, estudos clínicos vêm sendo conduzidos para avaliar os benefícios da correção da hipoxemia de forma mais restritiva, mantendo a normoxemia, evitando-se assim a hiperoxemia e exposições a maiores FiO₂^{22; 36; 90-92}.

2.3.2 – REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA HIPERÓXIA, HIPEROXEMIA.

Em 2018, uma importante meta-análise chamou a atenção, após incluir 25 estudos randomizados envolvendo pacientes críticos com diversas doenças, de que a exposição a uma estratégia liberal de uso de O₂ aumenta a mortalidade hospitalar quando comparada com estratégias mais conservadoras (RR = 1,21, IC95% entre 1,03-1,43, p = 0,02), o mesmo ocorrendo para mortalidade em 30 dias e em seguimentos em torno de três meses, principalmente com níveis de saturação periférica de oxigênio (SpO₂) acima de 96%³¹.

O uso do O₂ é uma das medidas terapêuticas mais utilizadas nos serviços de urgência, porém em até 25% dos casos de forma desnecessária e/ou excessiva^{93; 94}. Os resultados obtidos na insuficiência respiratória são indiscutíveis, porém uma vez que a hipóxia foi revertida, ultrapassar níveis fisiológicos de oferta de O₂ pode expor o paciente a risco^{34; 94}. Desta forma, hiperoxemia se refere a níveis de PaO₂ >100 mmHg, que somado ao débito cardíaco adequado e a níveis de hemoglobina suficientes, vão ofertar aos tecidos O₂ além do necessário o que define a hiperóxia^{25; 75}. No parênquima pulmonar, a hiperóxia pode ser ainda mais evidente ao utilizarmos FiO₂ acima do necessário para reversão da hipoxemia, o que pode ser chamado de uso excessivo de O₂⁸⁶.

As primeiras avaliações dos efeitos da hiperóxia e da hiperoxemia ocorreram com estudos em animais, nos quais a exposição a níveis excessivos de O₂, principalmente FiO₂ maior que 60%, levavam a morte por falência respiratória com exame histopatológico compatível com dano alveolar difuso, muito semelhante ao observado na SDRA^{78; 81}. Em voluntários humanos, quando expostos a FiO₂ de 100% por 12 a 16 horas, houve relato de sintomas como tosse e desconforto torácico, o que não ocorreu em exposições menores que 50%⁹⁵. Concentrações abaixo de 50% de FiO₂ associadas à PEEP mostram-se eficazes em reduzir não somente os sintomas, mas áreas de atelectasia e consequentemente áreas de *shunt* pulmonar causados pela hiperóxia⁹⁶. A nível alveolar, pacientes respirando 50% a 100% de O₂ por até 45 horas apresentam lavado broncoalveolar rico em albumina e mediadores inflamatórios pró-fibróticos, sugerindo aumento de permeabilidade vascular, inflamação e injúria pulmonar⁹⁶. Todos esses fatores fizeram com que o excesso de O₂ e a hiperoxemia fosse motivo de estudo em diversas patologias clínicas e em diversos tipos de pacientes.

A despeito de todos esses efeitos deletérios, respirar O₂ em altas concentrações e até mesmo em níveis acima da pressão atmosférica (hiperbárica) se mostra como terapia de escolha em situações como intoxicação pelo monóxido de carbono (CO), embolia gasosa e injúria por descompressão⁷⁸. O CO mantém uma afinidade maior pela hemoglobina do que o O₂, além de bloquear a atividade mitocondrial. A utilização de O₂ a 100% reduz a meia vida e aumenta a eliminação de CO, além de restaurar a cadeia de transporte de elétrons e energia no ciclo de Krebs^{74; 97}. Na embolia gasosa e descompressão barométrica, altas frações de O₂ permitem a adequada oxigenação tecidual e acelera a eliminação de bolhas de gás inerte presente na circulação⁹⁸.

O uso excessivo de O₂ com consequente hiperoxemia já foi recomendado no tratamento de algumas condições clínicas em pacientes críticos, como nas síndromes coronarianas agudas e no acidente vascular encefálico isquêmico^{99; 100}. Essas recomendações baseavam-se na possibilidade de ofertar mais O₂ ao tecido isquêmico e fizeram com que a oxigenioterapia suplementar tornasse uma conduta rotineira nesses pacientes^{101; 102}. No entanto, a pouca evidência quanto aos benefícios e o reconhecimento dos potenciais efeitos deletérios da hiperoxemia, como a vasoconstrição e o estresse oxidativo, fez com que essa conduta fosse questionada^{92; 103; 104}. Estudo randomizado realizado em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) com elevação do segmento ST (STEMI) comparou duas estratégias de oferta de O₂: a administração de 8 L de O₂ independente da SpO₂ versus a administração de 4 L de O₂ apenas se a SpO₂ fosse menor que 94%. Após a inclusão de 441 pacientes, os resultados apontaram elevações significativas de enzimas cardíacas, episódios mais frequentes de arritmias, maior área de isquemia após seis meses e maior incidência de reinfarto, no grupo de maior oferta de O₂¹⁰⁵. Apesar das limitações do estudo, principalmente quanto ao tamanho da amostra e os limites inferiores para início da oxigenioterapia, esses resultados chamaram a atenção para a possibilidade de maior mortalidade, devido a maior extensão das áreas de isquemia, o que passou a guiar as novas diretrizes de tratamento do infarto¹⁰⁶.

Com a possibilidade de maior risco de óbito, Hofmann et al. em estudo randomizado controlado, procuraram ofertar para pacientes com suspeita de IAM, 6 L de O₂ por seis a 12 horas para um grupo e no grupo controle administrar O₂ apenas se o paciente apresentasse SpO₂ <90%, avaliando a mortalidade em um ano. Com a inclusão de mais de três mil pacientes em cada grupo, não houve diferença na mortalidade ou qualquer outro desfecho entre os grupos, reforçando que o uso de O₂

puddesse ser desnecessário¹⁰⁷. Mais recentemente um estudo randomizado em *crossover* avaliou estratégias de oxigenioterapia em pacientes atendidos com dor torácica na Nova Zelândia. Dois protocolos foram comparados: um grupo em que 4 L de O₂ eram administrados para pacientes que estivessem com SpO₂ abaixo de 90% com metas terapêuticas de 90% a 94% versus outro grupo em que a oferta de O₂ foi de 6 a 8 L para pacientes com SpO₂ abaixo de 95% com metas terapêuticas acima desse valor. Esperando um poder de 80% com significância abaixo de 5% para detectar variações na mortalidade em 30 dias de até 2%, o estudo incluiu 40872 pacientes com suspeita de doença coronariana. Como conclusão os autores não encontraram benefícios de uma estratégia com altos fluxos de O₂, comparada com baixos fluxos na mortalidade em 30 dias (OR = 0,96, IC95% entre 0,86-1,08, p = 0,50)⁷⁶. Apesar destes estudos não terem mostrado alteração na mortalidade com o uso conservador de O₂, ele mostrou segurança para sua utilização, fazendo com que as diretrizes adotassem níveis menores de SpO₂ ao considerar a oferta de O₂¹⁰⁰.

Dúvidas semelhantes ocorrem em condições neurológicas como traumatismo craniano e acidentes vasculares encefálicos (AVE), nas quais a oferta suprafisiológica de O₂ poderia evitar a hipóxia em áreas de penumbra, mas a vasoconstrição causada pela hiperóxia poderia levar a piores desfechos¹⁰⁸. Os estudos em traumatismo craniano até a presente data são sugestivos de que a administração de O₂ com objetivos de PaO₂ >300 mmHg, seja pré-hospitalar ou em pacientes em VM, aumentam a mortalidade e pioram os outros parâmetros funcionais após alta^{91; 109-111}. Em situações envolvendo AVE hemorrágico, os resultados de estudos randomizados não revelam alterações importantes na mortalidade ou em outros desfechos para administração de O₂ como efeito protetor¹¹². No contexto do AVE isquêmico, Roffe et al conduziram estudo para administração de O₂ nas primeiras 72 horas de evolução,

dividindo em grupos randomizados para receber O₂ a 2-3 L/min durante o período noturno, por 24 horas de forma contínua ou apenas se necessário. Após a avaliação de mais de oito mil pacientes, a administração profilática de O₂ não se correlacionou com redução do número de óbitos ou mesmo redução de disfunção funcional em 90 dias¹¹³. Análise retrospectiva envolvendo apenas pacientes em atendimento pré-hospitalar também não encontrou vantagens na hiperóxia terapêutica nos desfechos neurológicos após a internação¹¹⁴.

2.3.3 – EFEITO DA HIPEROXEMIA NOS PACIENTES CRÍTICOS

Após estabelecer os possíveis riscos da maior exposição ao O₂ em estudos experimentais e em grupos específicos de pacientes, como no IAM e no AVE, estudos vêm sendo realizados com objetivo de demonstrar a possível associação entre hiperóxia, hiperoxemia e os principais desfechos no paciente crítico^{69; 115}. No sentido de avaliar valores de PaO₂ e possíveis desfechos, Hermerhost et al. em estudo prospectivo observacional analisaram quase 300 mil gasometrias de mais de 14 mil pacientes internados em três UTIs. Os resultados das gasometrias das primeiras 24 horas de internação mostravam boa correlação com os resultados de 96 horas e de todo o período de permanência na unidade, mostrando que a análise no primeiro dia era uma forma de se prever o que ocorria nos dias subsequentes. Valores de PaO₂ acima de 200 mmHg correlacionaram com maior mortalidade geral nas UTIs (OR = 1,23, IC95% entre 1,05-1,44) assim como menor número de dias livres de VM (OR = 1,29, IC95% entre 1,08-1,54)¹¹⁶. A avaliação de mais de 10 mil pacientes de outra coorte observacional demonstrou que a hiperoxemia nos primeiros três dias de admissão se correlacionou de forma independente com mortalidade em 90 dias,

necessidade de transferência para UTI, disfunções orgânicas, incluindo respiratórias. A análise multivariada mostrou maior correlação com a mortalidade em 90 dias, (OR = 1,53, IC95% entre 1,25-1,88, $p < 0,001$), porém os autores chamam a atenção para fatores confundidores como a maior gravidade na admissão como possível viés¹¹⁷. Em uma revisão sistemática da literatura buscando artigos que mostrassem relação entre a mortalidade e um controle preciso dos níveis de oxigenação, Martin et al. concluíram que um adequado controle dos níveis de PaO₂ foi efetivo em evitar possíveis riscos de uma oxigenação excessiva, mas permitir períodos de hipóxia para evitar administração de O₂ excessivo não deve ser uma conduta que deva ser seguida¹¹⁸.

A partir desses estudos observacionais, foram conduzidas revisões sistemáticas e meta-análises para avaliar os efeitos da exposição ao O₂ sobre desfechos em pacientes críticos. Uma delas analisou 24 estudos de coorte que incluíram pacientes críticos com diferentes diagnósticos e correlacionaram a presença de hiperoxemia, que foi definida nos diversos estudos com valores que variaram de 85 a 487 mmHg, com desfechos clínicos. A meta-análise dos estudos mostrou que a hiperoxemia estava associada a maior mortalidade (OR = 1,38, IC95% entre 1,18-1,63, $p < 0,0001$). Após análise de subgrupos de pacientes com diferentes doenças, essa associação manteve-se apenas entre aqueles pacientes internados com diagnóstico de recuperação após ressuscitação pós-parada cardíaca (OR = 1,18, IC95% entre 1,08-1,30, $p = 0,0001$)¹¹⁹. Em outra meta-análise, Damiani et al incluíram 17 estudos, sendo a maioria retrospectivos, adotando valores diferentes de PaO₂ para definir hiperoxemia e alguns avaliando a hiperoxemia através de SpO₂ acima de 98%. A associação entre a hiperoxemia e mortalidade geral nas UTIs não foi demonstrada, mas a exposição a elevados níveis de O₂ correlacionou-se com a mortalidade em

situações específicas, como AVE (OR = 1,23, IC95% entre 1,06-1,43, $p = 0,005$); pós-parada cardíaca, (OR = 1,42, IC95% entre 1,04-1,92, $p = 0,028$) e traumatismo craniano (OR = 1,41, IC95% entre 1,03-1,94, $p = 0,032$)¹²⁰.

A partir dos resultados desses estudos observacionais e das posteriores meta-análises, Girardis et al realizaram um estudo randomizado unicêntrico com o objetivo de estabelecer a eficácia e segurança de uma estratégia conservadora de administração de O₂ em pacientes críticos. Pacientes admitidos em uma UTI e com perspectiva de manterem-se internados por pelo menos 72 horas foram randomizados para um de dois grupos. No grupo controle os pacientes recebiam FiO₂ de pelo menos 40%, sendo permitidos valores de PaO₂ acima de 150 mmHg e SpO₂ maior que 97%; enquanto no grupo intervenção a FiO₂ seria a menor possível para manter a PaO₂ entre 70 e 100 mmHg ou valores de SpO₂ entre 94% e 98%. O estudo mostrou redução de 8% na mortalidade na UTI e de 5% na mortalidade hospitalar no grupo intervenção, em relação ao grupo controle²⁷.

Outros estudos randomizados investigaram a eficácia e segurança de uma terapia conservadora versus uma terapia liberal no uso de O₂ em pacientes críticos, nem todos com resultados concordantes^{26-30; 105}. Esses estudos foram revisados e analisados em conjunto em uma meta-análise conhecida como estudo IOTA. Esta meta-análise, que incluiu resultados de 16037 pacientes, mostrou que uma estratégia liberal de uso de O₂ em pacientes críticos aumentou o risco de óbito hospitalar (RR = 1,21, IC95% entre 1,03-1,43, $p = 0,02$), de óbito em 30 dias (RR = 1,14, IC95% entre 1,01-1,28, $p = 0,033$) e aumentou o tempo de internação (RR = 1,10, IC95% entre 1,00-1,20, $p = 0,044$)³¹. Uma outra meta-análise, conduzida por You et al., também avaliou estudos que compararam estratégias conservadoras e liberais de oxigenoterapia em pacientes críticos, só que incluindo também estudos prospectivos

observacionais. Seus resultados também mostraram associação entre hiperoxemia e mortalidade, mas que alcançaram significância estatística somente entre os pacientes admitidos após parada cardíaca ou por AVE isquêmico ou hemorrágico²⁹.

Os resultados dessas meta-análises serviram de base para os manuais de condutas atualmente utilizados em serviços de urgência, que adotam como forte recomendação níveis de SpO₂ não maiores que 96%^{34; 69; 94; 95}. Por outro lado, deve-se considerar que os estudos incluídos nas meta-análises são muito heterogêneos, tanto em relação aos diagnósticos dos pacientes incluídos, quanto em relação aos níveis de PaO₂, FiO₂ e SpO₂ utilizados nas definições de oxigenoterapia restritiva ou liberal.

Em função da heterogeneidade dos métodos e resultados dos estudos existentes sobre o impacto da hiperoxemia e da exposição a altas FiO₂ sobre desfechos clínicos, ainda não há consenso sobre os alvos a serem buscados, fazendo com que novos estudos ainda estejam sendo conduzidos. O HOT-TRIAL é o mais recente estudo randomizado que buscou estabelecer se menores valores de PaO₂ poderiam resultar em menor mortalidade em pacientes com insuficiência respiratória tratados em terapia intensiva. Foram incluídos pacientes com insuficiência respiratória que necessitassem de FiO₂ acima de 50% ou oferta de O₂ de mais de 10 L/min, os quais eram randomizados para um grupo de oferta conservadora de O₂ (PaO₂ até 60 mmHg) ou para um grupo de oferta liberal (PaO₂ até 90 mmHg). Não se observou diferença significativa entre os grupos em relação ao desfecho primário, que era mortalidade em 90 dias (42,9% grupo conservador e 42,4% grupo não conservador (RR = 1,02, IC95% entre 0,94-1,11, p = 0,64). A análise de desfechos secundários, como uso de drogas vasoativas, dias livres de hospitalização em 90 dias e a incidência de eventos adversos (IAM, novos episódios de instabilidade hemodinâmica, isquemia

cerebral ou intestinal) também não se mostrou diferente entre os grupos. Apesar dos resultados negativos, o estudo chama a atenção para a segurança de níveis mais restritos de PaO₂, o que pode se traduzir em economia de gastos³⁷. Crescioli et al. seguindo por um ano os pacientes deste estudo, mostrou que os dados sobre mortalidade se mantinham nos dois grupos e que não houve diferença em questionários de qualidade de vida aplicados¹²¹. Uma subanálise do estudo HOT-TRIAL avaliou apenas os pacientes com diagnóstico de COVID-19. Os resultados foram semelhantes e não se observaram diferenças entre os grupos em relação a mortalidade, eventos adversos ou dias vivos e fora do hospital, com a limitação de ser um grupo pequeno de 54 pacientes¹²².

Com desenho semelhante outro estudo randomizado comparou uma estratégia conservadora de oferta de O₂ (PaO₂ entre 60 e 90 mmHg) com outra liberal (PaO₂ entre 105 e 135 mmHg), em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). Da mesma forma, os autores não encontraram diferenças entre os grupos em relação ao escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), a duração da VM, o tempo de permanência na UTI ou a mortalidade em 90 dias²⁶.

2.3.4 – EFEITOS DA HIPEROXEMIA NA VENTILAÇÃO MECÂNICA

As atuais evidências utilizadas na prática clínica da terapia intensiva, descrevem os possíveis efeitos da VM nos desfechos dos pacientes em UTI, sugerindo estratégias ventilatórias que possam reduzir os danos causados pela VILI^{123; 124}. Várias dessas estratégias, principalmente na SDRA, mostram resultados positivos nos desfechos dos pacientes em VM, incluindo níveis adequados de PEEP, V_T e ΔP^{6; 43; 55; 59; 124}. Muitos desses pacientes necessitam de altas FiO₂ para manter

adequados níveis de PaO₂, o que poderia representar, em excesso, mais um fator de risco para desenvolvimento da VILI. Com isso fica a pergunta de quais níveis de PaO₂ seriam mais seguros, evitando os efeitos negativos da hiperóxia e da hiperoxemia⁸⁷.

Com o provável risco da administração de elevadas FiO₂ que se reflete em PaO₂ muitas vezes maiores do que o necessário, Jounge et al, em estudo retrospectivo observacional em cinquenta hospitais universitários procurou correlacionar esses valores com os principais desfechos na UTI em pacientes em VM. As análises tiveram como foco as primeiras 24 horas de permanência na unidade, analisando dados gasométricos e calculando variáveis como *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II), *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e modelos de probabilidade de mortalidade. Após inclusão de 36307 pacientes, entre indicações cirúrgicas e clínicas, a média de PaO₂ era de 99mmHg (SD ± 48mmHg) com FiO₂ média de 50% (SD ± 20%). Na análise de regressão, a mortalidade mostrava-se em queda até que a hipóxia fosse revertida e a PaO₂ chegasse em 79mmHg e depois aumentava progressivamente acima de 80mmHg. Com FiO₂, a cada 10% de elevação acima de 50%, havia aumento de risco de 12% na mortalidade (OR: 1,12 IC95% (1,10-1,13)). Os autores também analisaram em um subgrupo os dados durante todos os dias de internação e os resultados mostraram que a análise das primeiras 24horas refletia da mesma forma a análise de todos os dias internados. A FiO₂ também apresentou correlação com SAPS II, tipo de admissão, escala de Glasgow e PaO₂/FiO₂²⁴. Também na mesma linha dos estudos retrospectivos, agora utilizando dados de 2000 a 2009 e incluindo mais de 195 mil pacientes, Eastwood et al. avaliaram a exposição ao O₂ e possíveis correlações com a mortalidade. A PaO₂ média encontrada na população foi de 152 mmHg (109 mmHg) e a FiO₂ de 62% (± 26%). Os dados do

primeiro dia de admissão se correlacionaram com os valores dos dias subsequentes de forma quase perfeita ($r = 0,98$), mostrando que a análise do primeiro dia reflete o que ocorre nos dias seguintes. As regressões não ajustadas mostraram relação da PaO_2 e a mortalidade, porém na análise multivariada essa relação não foi confirmada, assim como uma $FiO_2 \geq 50\%$ não se relacionou com a mortalidade⁸⁷.

Outros estudos retrospectivos também foram controversos em determinar se o excesso de O_2 ou a hiperoxemia estavam relacionados à mortalidade. Kraft et al. buscaram estabelecer se a incidência e a duração da hiperoxemia pode correlacionar com a mortalidade em pacientes de terapia intensiva, avaliando as gasometrias obtidas de pacientes cirúrgicos. Mais de 400 pacientes completaram sete dias de internação e foram incluídos no estudo, totalizando 20889 gasometrias. A PaO_2 média foi de 108 mmHg (± 50 mmHg), com uma duração média de valores elevados de 37,9 horas (± 31 h), com FiO_2 média de 52,8% ($\pm 15\%$). Apesar de mostrar alta prevalência de hiperoxemia, a regressão logística ajustada não mostrou associação com mortalidade (OR = 1,46, IC95% entre 0,72-2,96, $p = 0,29$)¹²⁵. Em contrapartida, três outros estudos retrospectivos mais recentes identificaram a associação entre hiperoxemia com mortalidade. Harvey et al., levando em consideração também os níveis de hemoglobina, calcularam o tempo de exposição acima da curva do CaO_2 correlacionando com a mortalidade em pacientes em VM. Utilizando um banco de dados de monitoramento de UTI, 7452 pacientes foram incluídos. Após ajuste em modelo de regressão multivariada para fatores confundidores, o último quartil com maior CaO_2 obteve o maior risco de óbito (OR = 1,22, IC95% entre 1,03-1,46, $p = 0,02$)¹²⁶. Schorring et al. analisaram todos os pacientes com mais de 15 anos admitidos em cinco UTIs universitárias de uma região da Dinamarca. A PaO_2 e a FiO_2 durante as internações foram investigadas em pacientes clínicos e cirúrgicos,

definindo como hipoxemia a $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, normoxemia $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ e $\leq 102 \text{ mmHg}$, hiperoxemia leve $\text{PaO}_2 > 102$ e $\leq 120 \text{ mmHg}$ e hiperoxemia grave $\text{PaO}_2 > 120 \text{ mmHg}$. Nos pacientes com hiperoxemia foi calculada a proporção de pacientes com $\text{FiO}_2 > 30\%$ que não tinham os valores reduzidos, mantidos em excesso de O_2 . Hiperoxemia leve e grave estavam presentes em 12% e 11,9% dos pacientes respectivamente. Níveis de $\text{FiO}_2 \geq 50\%$ obtiveram os maiores índices de correção, enquanto os pacientes em hiperoxemia com $\text{FiO}_2 < 40\%$ tiveram os menores índices de correção. Em análise multivariada, hiperoxemia grave após ajustes se relacionou a maior mortalidade na UTI (RR = 1,75, IC95% entre 1,28-2,40) enquanto hiperoxemia leve não mostrou os mesmos resultados. Também a análise univariada e multivariada para mortalidade após alta não mostraram correlação com qualquer nível de hiperoxemia¹²⁷. Utilizando apenas valores de SpO_2 coletado a cada cinco minutos em monitorização a beira leito nas primeiras 24 horas, Zhou et al. analisaram dados de 25669 pacientes de 186 hospitais. A FiO_2 mediana foi de 45% (IQR 43%-60%), com mediana de tempo de VM de três dias (IQR 2-5 dias). Após dividir a SpO_2 em três categorias, valores $\leq 94\%$ ($p < 0,001$) e 100% ($p < 0,001$) estavam associados a maior mortalidade hospitalar, sendo mais seguro valores entre 95 e 99%¹²⁸.

Estudos prospectivos observacionais também foram utilizados para identificar como a administração de O_2 ocorre na UTI e como os ajustes são feitos diante do diagnóstico. Esses foram os objetivos de Suzuki et al. ao acompanharem uma coorte de pacientes adultos em VM. Após analisar os dados de 678 admissões, os pacientes permaneceram em hiperoxemia (PaO_2 acima de 108 mmHg) em até 59% do tempo, não havendo diferença entre sobreviventes e não sobreviventes ($p = 0,13$). No total, os pacientes receberam 263841 L de O_2 em excesso, dos quais 71% foram administrados com FiO_2 entre 30% e 50%, não havendo diferença nos valores de

SaO₂ e SpO₂ entre os grupos e poucos ajustes de FiO₂ realizados¹²⁹. Em outro estudo, os autores avaliaram qual o impacto da hiperoxemia praticada nos ambientes de urgência e emergência, antes da admissão na UTI, em relação aos desfechos dos pacientes em VM. Os níveis sanguíneos de O₂ foram categorizados em três grupos: hipoxemia PaO₂ <60mmHg, normoxemia PaO₂ entre 60 e 120mmhg e hiperoxemia PaO₂ >120mmHg. Respectivamente o estudo teve 38 pacientes em hipoxemia, 350 em normoxemia e 300 em hiperoxemia. Os pacientes eram semelhantes entre os grupos em relação as suas características clínicas, com diferenças importantes nos dados relacionados ao O₂. A FiO₂ mediana foi de 80% (IQR – 50% a 100%) nos pacientes em hiperoxemia, significativamente maior que no grupo normoxemia que foi de 40% (IQR – 40%-100%). A mortalidade hospitalar foi maior no grupo hiperoxemia em relação ao normóxia (p = 0,021). Quando ajustado para fatores confundidores na análise multivariada, a hiperoxemia foi um fator preditor independente de mortalidade (OR = 1,95, IC95% entre 1,34-2,85, p <0,001). O grupo normoxemia apresentou maior número de dias livres de VM, dias livres de UTI e dias livres de hospital (p<0,001)¹³⁰.

Vários estudos com pacientes críticos haviam avaliado níveis diferentes de exposição ao O₂, incluindo a VM, e sendo controversos em seus resultados sobre o impacto de estratégias conservadoras ou liberais de exposição sobre a mortalidade^{24; 27; 87}. Panwar et al. em estudo piloto tiveram como objetivo avaliar a viabilidade de uma estratégia conservadora em pacientes em VM, utilizando a SpO₂. De forma randomizada 103 pacientes foram divididos em dois grupos: estratégia conservadora com manutenção de SpO₂ de 88%-92% ou estratégia não conservadora com SpO₂ ≥96%. A titulação da FiO₂ para atingir o alvo terapêutico era feita pela enfermagem, utilizando valores de 21% a 80%. Dados clínicos e ventilatórios foram coletados do dia 0 (D0) até D7 e o objetivo primário era a média de área sobre a curva para SpO₂,

SaO₂, PaO₂ e FiO₂ durante esse período. Objetivos secundários incluíam, entre outros dados, SOFA, instabilidade hemodinâmica, uso de vasopressores, dias livres da VM até o D28, mortalidade na UTI e mortalidade em 90 dias. Após incluir 104 pacientes divididos em cada grupo, os parâmetros de VM foram semelhantes nos dois grupos. O uso da estratégia conservadora foi viável uma vez que apenas 6% dos pacientes mantiveram-se fora dos alvos terapêuticos estabelecidos. Embora a maioria fora do alvo foi do grupo conservador (14% vs. 3%, $p < 0,001$), o uso de FiO₂ de 21% foi maior nesse grupo também. Não houve diferença significativa nos objetivos secundários, principalmente em dias livres de VM ($p = 0,42$), mortalidade na UTI ($p = 0,86$) e mortalidade em 28 dias ($p = 0,74$)²⁸. Posteriormente, Young et al. em estudo randomizado com 1000 pacientes, o objetivo primário foi avaliar o número de dias livres de VM em 28 dias, comparando pacientes em dois grupos paralelos. Em ambos os grupos o limite inferior de SpO₂ permitido era de 90%, e elevações de FiO₂ eram permitidas para evitar PaO₂ menor que 60 mmHg ou SaO₂ abaixo de 90%. No grupo terapia conservadora, um alarme de limite superior era determinado para 97% e a FiO₂ poderia ser reduzida em 5% no intervalo de 30 min, podendo chegar até 21%, até que o limite superior de SpO₂ fosse reduzido. No grupo de tratamento não conservador, não havia limite superior SpO₂ e FiO₂ abaixo de 30% era desencorajada. Foram incluídos 484 pacientes no grupo conservador e 481 no grupo de terapia não conservadora, sendo ambos homogêneos em relação aos dados clínicos, VM e dados gasométricos da admissão. As metas de oxigenioterapia em ambos os grupos foram alcançadas, mas não houve diferença significativa quanto ao número de livres de VM, com mediana de 21,3 dias (IQR 0 – 26,3) no grupo conservador e 22,1 dias (IQR 0-26,2) no grupo não conservador ($p = 0,80$). Não houve diferença nas mortalidades em 90 e 180 dias (RR = 1,05, IC95% entre 0,85-1,30), o mesmo ocorrendo para o retorno

ao trabalho e função cognitiva¹³¹. Os resultados deste estudo contrastaram com os estudos observacionais iniciais, mas se mostraram seguros quanto ao emprego de faixas terapêuticas mais fisiológicas e sem excesso de O₂^{28; 132}. Uma análise *post hoc* desse estudo com pacientes com sepse demonstrou também que não houve diferença estatisticamente significativa quanto a qualquer análise de mortalidade em 90 dias (OR = 1,38, IC95% entre 0,81-2,34, p = 0,24)¹³¹.

Recentemente, Lassen et al., em revisão sistemática, procuraram descrever a associação entre FiO₂ e complicações pulmonares em pacientes em VM, com objetivo de determinar qual o limite de suplementação de O₂ seria mais seguro. As principais complicações avaliadas foram atelectasias, pneumonia e desenvolvimento de SDRA e os estudos incluídos foram observacionais ou de intervenção. Após a inclusão final de 12 estudos, a maioria com pacientes cirúrgicos, a administração de FiO₂ variou muito, sendo de 26% a 60% nos grupos de baixa FiO₂ e 36% a 100% nos grupos de administração mais liberal. Para o desfecho atelectasia, estratégias com FiO₂ menores, se correlacionaram com melhores resultados (RR = 1,37, IC95% entre 0,95-1,37, p = 0,009), o mesmo não ocorrendo para o desenvolvimento de SDRA e pneumonia. Desta forma, devido a heterogeneidade das condutas em diversos artigos, não foi possível estabelecer um limite superior para administração de O₂, porém sugere que FiO₂ <80% poderia favorecer ao aparecimento de menos atelectasias¹³³. Zhao et al conduziram uma revisão sistemática de artigos randomizados com objetivo de investigar a efetividade de diferentes metas de PaO₂ na mortalidade em 30 dias em pacientes em VM. As metas de oxigenação estabelecidas foram: 1) conservadora: PaO₂ = 55-90 mmHg e SaO₂ ou SpO₂ = 88-97%; 2) moderada: PaO₂ = 90-150 mmHg e SaO₂ ou SpO₂ = 97-100%; 3) liberal: PaO₂ > 150 mmHg. Posteriormente a estratégia conservadora foi dividida em dois grupos:

muito conservadora: $\text{PaO}_2 = 55-70$ mmHg e SaO_2 ou $\text{SpO}_2 = 88-94\%$ e; conservadora: $\text{PaO}_2 = 70-90$ mmHg e SaO_2 ou $\text{SpO}_2 = 94-97\%$. Foram identificados oito estudos, com um total de 2532 pacientes, incluindo estudos com SDRA e estudos que excluíram SDRA. A mortalidade em 30 dias foi de 31,3% no grupo conservador, 30,7% no grupo moderada e 40,9% no grupo liberal, sem diferença estatisticamente significativa entre conservador e moderada (RR = 1,08, IC95% entre (0,85-1,36), moderada e liberal (RR = 0,83, IC95% entre (0,61-1,10) ou conservador e liberal (RR = 0,89, IC95% entre (0,61-1,30). Os mesmos resultados se repetiram para mortalidade na UTI, mortalidade hospitalar. Ao dividir a categoria conservadora em conservadora e muito conservadora, os resultados se mantiveram. Os autores sugerem que faixas terapêuticas de 70 a 150mmHg de PaO_2 , que estariam fora do que se considera hipoxemia ou hiperoxemia, ainda carece ainda de validação como faixa ideal de oxigenação nos pacientes em VM¹³⁴.

2.3.5 – EFEITOS DA HIPERÓXIA NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO DO AGUDO

Com o objetivo de corrigir a hipoxemia, os pacientes com SDRA estão susceptíveis à prática de hiperoxemia, assim como a exposição a FiO_2 excessivas após atingir níveis fisiológicos de oxigenação¹². Por se tratar de uma síndrome inflamatória, pacientes com SDRA podem ser mais susceptíveis aos efeitos deletérios do O_2 , podendo estar associado à HALI e ao aumento do processo inflamatório no tecido pulmonar¹³.

Rachmale et al. incluíram em estudo retrospectivo pacientes que permaneceram por mais de 48 horas em VM durante o ano de 2008, com o objetivo de descrever os valores FiO_2 em pacientes com lesão pulmonar aguda, definida como relação $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg e SDRA quando a relação $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg. Parâmetros protetores de VM eram adotados na instituição, porém metas de oxigenioterapia não eram utilizadas. A partir de uma base de dados, FiO_2 e SpO_2 eram registrados há cada 15 minutos, assim como dados demográficos da admissão, APACHE III, dados gasométricos e o índice de oxigenação ($IO = PAM \times FiO_2 \times (100/PaO_2)$, em que PAM é a pressão arterial média). O desfecho primário foi a duração de exposição à FiO_2 excessivas, definida como FiO_2 acima de 50% em pacientes com $SpO_2 > 92\%$, para cada paciente durante as primeiras 48 horas de VM. Após a inclusão de 210 pacientes, 155 (74%) estavam expostos a FiO_2 excessivas, sendo que destes, 110 (53%) estavam expostas à $FiO_2 > 70\%$. Dados clínicos e gasométricos da admissão eram semelhantes entre os grupos expostos e não expostos, assim como índices de APACHE III, SOFA e parâmetros de VM. A mediana de duração de VM foi de 17 horas (IQR 7,5-33 horas), com 62% dos pacientes expostos à FiO_2 excessivas por mais de 12 horas, sendo mais de 50% expostos há mais de 30 horas. Durante as 48 horas o grupo de maior exposição apresentou as maiores medianas de FiO_2 (0,6 vs 0,4, $p < 0,001$) e maiores IO ($p < 0,001$). Os valores de PaO_2 não foram diferentes entre os grupos mais ou menos expostos ao O_2 , porém o tempo de VM, permanência em UTI e permanência hospitalar foram maiores para os mais expostos. Não houve diferença entre os grupos na mortalidade em 28 dias. Na análise univariada a FiO_2 se associava à maior mortalidade, o que não se confirmou após ajustes com variáveis confundidores na análise multivariada. Este

estudo mostrou a prevalência da maior exposição à FiO_2 excessiva nesse tipo de pacientes, embora não se correlacionasse com a mortalidade⁸⁶.

Com o objetivo de avaliar se o excesso de exposição ao O_2 está associado a piores desfechos em pacientes com SDRA, Aggarwal et al. estudaram de forma longitudinal retrospectiva pacientes incluídos em estudos randomizados de objetivos diferentes, mas que fossem todos ventilados de forma protetora. Os dados deveriam vir de estudos em que a PEEP ou a FiO_2 seriam tituladas para manter um alvo em comum de PaO_2 de 55 mmHg a 80 mmHg e/ou SpO_2 de 88% a 95%. Foi considerado acima da meta qualquer valor de FiO_2 acima de 50% em que os participantes estivessem com PaO_2 acima de 80 mmHg, calculando o excesso de O_2 com a FiO_2 medida subtraindo 50%. O objetivo primário foi avaliar a mortalidade em 90 dias e de forma secundária dias livres de VM e dias livres de hospital. Foram incluídos mais de 4 mil pacientes sendo 23% com SDRA leve, 55% moderada e 22% grave. Quase metade dos pacientes foram considerados em uso excessivo de O_2 no dia da admissão, com uma queda progressiva até o quinto dia. A maioria dos participantes, 71%, que tiveram PaO_2 acima da meta eram quadros leves e a exposição acumulativa ao O_2 aumentou até o quinto dia. A mortalidade em 90 dias foi maior nas categorias de exposição ao O_2 acima da meta e se essa exposição fosse sustentada nos dias seguintes o risco de óbito hospitalar aumentava (OR = 1,21, IC95% entre 1,11-1,31), assim como reduzia o número de dias livres de VM e dias livres de hospital. Essa dose resposta à exposição a maiores FiO_2 se sustentou nos diversos níveis de gravidade da SDRA, onde 2% a mais de excesso de O_2 se correlacionava a piores desfechos¹³.

Devido as limitadas informações sobre a epidemiologia, diagnóstico, tratamento e desfechos dos pacientes com SDRA, Bellani et al conduziram um estudo epidemiológico a partir de 29144 admissões das quais 3022 preenchiem os critérios

diagnósticos adequados em 459 UTIs de 50 países. Nesse período cerca de 30% dos pacientes apresentavam SDRA nas formas leve, moderada (46,6%) e grave (23,4%)¹³⁵. Deste banco de dados, Madotto et al. conduziu uma análise secundária dos pacientes que preenchiam os critérios de SDRA nas primeiras 48 horas de internação na UTI, com objetivo primário de determinar a prevalência de hiperoxemia precoce e hiperoxemia que se sustentasse no segundo dia, assim como uso excessivo de O₂ nos pacientes com hiperoxemia. Objetivos secundários incluíram identificar fatores associados com a hiperoxemia e com o uso excessivo de O₂ e examinar a relação destes como os desfechos dos pacientes com SDRA. Os dados foram coletados tanto da VM quanto da gasometria, no mesmo horário pela manhã. Foram definidas as seguintes variáveis: hipoxemia a PaO₂ <55 mmHg, normoxemia a PaO₂ de 55 mmHg a 100 mmHg e hiperoxemia a PaO₂ >100 mmHg. Uso excessivo de O₂ foi definido como utilização de FiO₂ >60% em paciente com hiperoxemia. Pacientes com hiperoxemia nos dias 1 (D1) e 2 (D2) de SDRA eram considerados com hiperoxemia sustentada. Dos 2005 pacientes incluídos na análise, 131 (6,5%) apresentavam hipoxemia no D1, enquanto 1267 (63,2%) estavam em normoxemia e 607 (30,3%) estavam em hiperoxemia. O uso excessivo de O₂ foi de 65,9% dos pacientes em hiperoxemia e se sustentou no D1 e D2 em 250 pacientes (41,2%). Os grupos eram bastante semelhantes entre si, embora os pacientes em hiperoxemia tinham maior proporção de pacientes com SDRA leve, enquanto os pacientes com hipoxemia em sua maioria eram pacientes graves. Entre os fatores associados de forma independente a hiperoxemia no D1, a análise multivariada apontou a elevada FiO₂, baixos níveis de PEEP, frequência respiratória reduzida, baixo valor de SOFA cardiovascular e comorbidades. Em pacientes que receberam FiO₂ acima de 90%, 38% tinham hiperoxemia no D1. No dia D2 de SDRA, os níveis de FiO₂ reduziram

embora um terço dos pacientes ainda estivesse com hiperoxemia e o excesso de FiO_2 se sustentou nos dois dias em 21% dos pacientes. Na análise multivariada, os fatores independentes associados ao excesso de O_2 foram menor relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, elevados valores de PEEP, elevados volumes correntes e doença renal crônica. A análise multivariada não demonstrou associação independente PaO_2 e da FiO_2 no D1 com a mortalidade ou entre a hiperoxemia e mortalidade. Da mesma forma a mortalidade em pacientes com hiperoxemia ou uso excessivo de O_2 comparados com pacientes com normoxemia não apresentou diferenças ($p = 0,47$)³⁵.

Embora não houvesse relação com mortalidade, este estudo mostrou o quanto o O_2 pode ser utilizado em excesso neste tipo de paciente e motivou nosso grupo a avaliar o quanto a hiperoxemia e o uso excessivo de O_2 pode estar presente nos pacientes com SDRA associada à infecção por SARS-CoV-2. Durante a pandemia de COVID-19, além dos possíveis riscos da exposição excessiva ao O_2 , a necessidade de atingir alvos terapêuticos seguros teve uma conotação ainda maior devido aos estoques reduzidos deste insumo. Uma análise preliminar de uma coorte de pacientes em VM em duas UTIs revelou que dos 117 pacientes incluídos, a hiperoxemia ($\text{PaO}_2 > 100$ mmHg) estava presente em 68,4% dos casos no dia 1 e 63,2% dos casos no dia 2, independente de mudanças ocorridas na FiO_2 . Dos 80 pacientes com hiperoxemia no dia 1, 53 pacientes (66,3%) mantiveram os valores elevados no dia 2. Os valores de FiO_2 reduziram no dia 2 quando comparados com o dia 1, com redução do uso excessivo de O_2 ($p = 0,03$), no entanto havia um aumento do número de pacientes com hiperoxemia em pacientes com $\text{FiO}_2 < 60\%$, sugerindo que os intensivistas negligenciam reduções de FiO_2 quando há melhora da troca gasosa. Esses valores foram maiores do que o encontrado por Madotto et al. que incluíram pacientes com SDRA por causas diversas¹³⁶.

Embora reconhecendo que os paciente com SDRA necessitam de maiores quantidades de O₂ para reverter a hipoxemia, os estudos anteriores demonstram que a exposição ao O₂ pode ser excessiva mesmo nesta condição patológica, o que motivou Barrot et al. a conduzirem um estudo multicêntrico randomizado aberto com objetivo de determinar se uma conduta conservadora de utilização de O₂ poderia reduzir a mortalidade em 28 dias quando comparada com uma conduta mais liberal³⁶; ¹³⁷. Conduzido em 13 UTIs diferentes durante dois anos, foram incluídos pacientes que por pelo menos 12 horas tivessem recebido VM apresentando relação PaO₂/FiO₂ <300 mmHg e PEEP acima de 5cmH₂O, somados a critérios clínicos e radiológicos de SDRA. A randomização foi estratificada por centro, idade e gravidade da SDRA de acordo com a relação PaO₂/FiO₂ (≤ 150 mmHg ou >150 mmHg), com PEEP de 5 cmH₂O e FiO₂ de 60% a 100%. Os pacientes foram randomizados para dois grupos: estratégia conservadora de PaO₂ entre 55 mmHg e 70 mmHg ou liberal com PaO₂ entre 90 mmHg e 105 mmHg durante os primeiros sete dias de VM ou até a extubação. Durante as seis horas entre uma gasometria e a outra, a SpO₂ era mantida em 88% e 92% no grupo conservador e em pelo menos 96% no grupo de estratégia liberal. As estratégias de VM assim como outras terapias forma mantidas conforme protocolos das instituições. O desfecho primário foi morte por qualquer causa em 28 dias após a randomização. Após a inclusão de 205 pacientes o estudo foi interrompido por questões de segurança devido a potenciais riscos de eventos adversos após cinco casos de isquemia mesentérica no grupo de estratégia conservadora. Os pacientes que foram randomizados e completaram o estudo eram semelhantes em suas características de admissão, sendo 75,8% no grupo estratégia conservadora e 76,5% no grupo de estratégia liberal com PaO₂/FiO₂ menor que 150 mmHg. Durante os sete dias de análises, os objetivos de PaO₂, SaO₂ e SpO₂ foram atingidos entre os grupos,

assim como as estratégias ventilatórias protetoras. A análise dos pacientes que fizeram parte do estudo mostrou maior risco de mortalidade em 90 dias para o grupo conservador, mesmo ajustado para idade, PaO_2/FiO_2 , SAPS III (RR = 1,62, IC95% entre (1,02-2,56)³⁶. Apesar de estudos anteriores mostrarem segurança em estratégias conservadoras, este estudo mostrou potenciais riscos, devido a inclusão de paciente muito graves ou por utilizar estratégias conservadoras que facilmente os colocavam hipoxemia¹³⁸.

A utilização de diferentes metas de oxigenioterapia e diferentes estratégias causam as principais confusões sobre os benefícios de estratégias conservadoras versus estratégias mais liberais⁶⁹. Utilização de diversas faixas de monitoramento de SpO_2 e FiO_2 dificultam a análise em conjunto de diversos estudos, assim como graus variados de hiperoxemia variam na avaliação de diferentes objetivos⁶⁹. Historicamente a dificuldade de se conseguir aderência a monitoramento e alvos de oxigenioterapia se faz presente, principalmente em estudos retrospectivos que mostram que os valores alcançados estão acima dos recomendados e que o uso excessivo de O_2 é muito frequente²⁴.

2.4 – ESTRATÉGIAS PARA REDUÇÃO DO USO DE OXIGÊNIO

Apesar da heterogeneidade dos estudos que avaliaram a prevalência e os impactos da hiperoxemia e do uso excessivo de O_2 , seus resultados para a segurança da utilização de alvos mais restritivos de oferta de O_2 nem sempre é buscado nos estudos epidemiológicos envolvendo pacientes em terapia intensiva. Schjorring et al. aplicaram questionários sobre as formas de controle da oferta de O_2 a pacientes críticos a 1080 médicos intensivistas de sete países europeus. Eles encontraram uma

preferência dos médicos pela utilização da PaO₂ como forma de ajuste da oxigenioterapia e a falta de protocolo de monitoramento e ajustes da FiO₂ pela SpO₂, achados que podem dificultar o emprego de estratégias mais conservadoras de oxigenoterapia¹³⁹. Em outro inquérito sobre a importância da hiperoxemia, do uso excessivo de O₂ e sobre atitudes tomadas à beira do leito para corrigi-las, Helmerhorst et al. observaram que 59% dos profissionais (médicos e enfermeiros) reconhecem o risco potencial da hiperoxemia, mas apenas 16% consideraram o emprego de altas FiO₂ um problema. Apesar do conhecimento institucional de que níveis elevados de O₂ podem ser deletérios, 73% das gasometrias apresentavam valores de PaO₂ acima de 75 mmHg, o que caracteriza hiperoxemia. Entre os pacientes em VM, em 58,3% dos casos em que a hiperoxemia estava presente não houve redução de FiO₂ ou PEEP, mostrando a necessidade de implementações de protocolos bem definidos, além do conhecimento científico³⁸.

Esses mesmos autores, após o diagnóstico de que o simples conhecimento dos riscos da hiperoxemia e do uso excessivo de O₂ não se traduzia em mudança de atitude, desenharam um estudo para analisar os resultados antes e depois da implementação de um protocolo com alvos conservadores de oxigenioterapia. O estudo teve duas fases de treinamento aplicado em três UTIs: 1) treinamento sobre as diretrizes de oxigenoterapia e busca de alvo PaO₂ entre 55 mmHg e 86 mmHg e SpO₂ entre 92% e 95%, com liberdade para utilização de outros parâmetros caso o intensivista achasse necessário; 2) implementação de um alerta automático na evolução eletrônica dos pacientes que chamava a atenção para a possibilidade de redução dos níveis de O₂ ofertados sempre que valores de gasometria ou SpO₂ estivessem acima da faixa definida. Um total de 295.000 gasometrias arteriais foram coletadas durante o período do estudo, sendo 81,8% de pacientes em VM. Durante o

primeiro ano de implantação da fase um, o número de gasometrias dentro da faixa estabelecida aumentou de 47% para 63% e se sustentou após a implementação da fase 2. O número de gasometrias com PaO_2 dentro da faixa aumentou de 38% no período basal para 53% na fase 1 e 57% na fase 2, o mesmo ocorrendo para valores de SpO_2 , sem aumento no número de casos de hipoxemia. Nos pacientes em VM, valores de FiO_2 e PEEP foram menores após as duas etapas de estudo. Como análise secundária, a mortalidade nas UTIs e hospitalar, os dias livres de UTI e a permanência hospitalar não foram diferentes entre os grupos³⁹.

Dois estudos pilotos mais recentes mostraram a segurança e a possibilidade de implementação de protocolos de monitoramento da oxigenação e da oferta de O_2 pela SpO_2 em pacientes críticos. Heartshorne et al. avaliaram se a implementação de um protocolo com alvos terapêuticos de O_2 em pacientes com insuficiência respiratória seria factível e capaz de mudar a atitude da equipe quanto ao uso do racional do O_2 . Utilizando questionários com os membros da equipe antes e após implementação de um treinamento de acordo com as diretrizes e estabelecendo como alvo terapêutico a SpO_2 de 94% a 98%, os autores analisaram os dados de 45 pacientes no período basal e 124 pacientes após a implementação do treinamento da equipe. Os questionários mostraram uma mudança de atitude da equipe e a implementação de uma faixa de SpO_2 fez com que a proporção de pacientes com níveis adequados de O_2 aumentasse de 85% para 95% ($p < 0,02$). Mesmo após um ano, as prescrições dentro da faixa de SpO_2 eram concordantes em até 96% dos pacientes, seja em VM ou não¹⁴⁰. Yang e colaboradores estudaram paciente adultos em terapia intensiva com expectativa de ficarem mais de 72 horas internados e randomizaram os dois grupos: 1) Alvo de SpO_2 de 90-95% com a FiO_2 menor possível e 2) Alvo de SpO_2 de 96-100% como estratégia não conservadora. Como variável primária avaliaram a mortalidade

em 28 dias e a mortalidade na UTI como variável secundária. Foram incluídos 78 pacientes no grupo de menor SpO₂ e 90 pacientes no grupo de elevada SpO₂. A expectativa de manter a saturação de O₂ mais baixa no grupo conservador foi atingida ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a mortalidade em 28 dias ($p = 0,301$) ou mortalidade na UTI ($p = 0,232$), mostrando a segurança da utilização de faixas terapêutica que evitem a hiperoxemia¹⁴¹.

Diante dos potenciais riscos apresentados pela exposição excessiva ao O₂ levando a valores supra fisiológico de PaO₂ e diante a segurança e efetividade da implantação de um protocolo de ajuste da FiO₂ através da SpO₂, o objetivo do nosso estudo foi avaliar o impacto de um protocolo de ajuste da FiO₂ com base na SpO₂ sobre a ocorrência de hiperoxemia e uso excessivo de O₂, em pacientes em VM por COVID-19.

3 HIPÓTESES

H0: A implementação de um protocolo de ajuste da FiO_2 com base na SpO_2 não reduz a incidência de hiperoxemia e do uso excessivo de O_2 em pacientes em VM devido a SDRA por COVID-19.

H1: A implementação de um protocolo de ajuste da FiO_2 com base na SpO_2 reduz a incidência de hiperoxemia e do uso excessivo de O_2 em pacientes em VM devido a SDRA por COVID-19.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar se um protocolo de ajuste da FiO_2 pela saturação periférica de oxigênio em pacientes em ventilação mecânica por COVID-19 pode reduzir a hiperoxemia e o uso excessivo de oxigênio

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar, em pacientes em VM por SDRA por COVID-19, o impacto do referido protocolo sobre:

- A ocorrência de hiperoxemia nos dias 1 e 2 de VM;
- A ocorrência de hiperoxemia sustentada (presente nos dias 1 e 2 de VM);
- A ocorrência de uso excessivo de O_2 nos dias 1 e 2 de VM;
- Mortalidade na UTI, hospitalar e em 60 dias;
- Dias livres de VM;
- Dias livres de UTI.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO

Estudo de coortes múltiplas prospectivas (duas coortes comparativas) realizado em duas UTIs dedicadas a adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19, em dois hospitais públicos de Juiz de Fora (Minas Gerais, Brasil): Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) e Hospital Regional Dr. João Penido da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (HRJP-FHEMIG). A UTI do HU-UFJF é composta de 13 leitos, enquanto a do HRJP-FHEMIG possui 20 leitos. O estudo foi realizado no período de março de 2020 a junho de 2021.

Ambos os hospitais não têm serviço de pronto atendimento, sendo os pacientes encaminhados para as UTIs a partir da rede de urgência e emergência da cidade de Juiz de Fora e região, via central de regulação de vagas do Sistema Único de Saúde (SUS). O estudo foi aprovado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e nos comitês de ética dos dois hospitais. (ANEXO A). O termo de consentimento livre esclarecido era assinado pelo paciente ou responsável no momento da internação (APÊNDICE A).

5.2 PACIENTES

Foram avaliados para eventual inclusão no estudo todos os pacientes internados em uma das duas UTIs, no período do estudo. Os critérios de inclusão eram: idade igual ou maior que 18 anos; diagnóstico confirmado de COVID-19 pelo

RT-PCR positivo para o vírus SARS-CoV2; necessidade de VM. Foram excluídos pacientes hipoxêmicos ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg, independente da FiO_2 utilizada) no dia 0 dia de VM, definido como dia em que o paciente foi intubado; pacientes que estavam em VM por mais de 24 horas antes da admissão na UTI; pacientes que permaneceram menos de 48 horas em VM; pacientes para os quais se decidiu por cuidados paliativos pela equipe assistente.

5.3 PROTOCOLO DE AJUSTE DA FiO_2

Um dos hospitais, HU-UFJF, já havia implantado em sua UTI um protocolo de ajuste da FiO_2 com base na SpO_2 (ANEXO B). O mesmo protocolo foi mantido na UTI dedicada a pacientes com COVID-19 neste hospital (UTI de uso conservador de O_2). Neste protocolo, os pacientes em VM e com PEEP menor ou igual a 8 cmH_2O são avaliados de 1 em 1 hora pela enfermeira quanto à possibilidade de redução da FiO_2 . Se a SpO_2 estiver maior que 96%, a FiO_2 é reduzida em 10% em valores absolutos; se a SpO_2 estiver entre 93% e 96%, a FiO_2 é mantida; se a SpO_2 estiver menor que 93% o médico é comunicado para avaliação. Em pacientes nos quais a PEEP esteja maior que 8 cmH_2O , a enfermeira não tem autonomia para redução da FiO_2 , mas caso a SpO_2 esteja menor que 93% o médico plantonista é comunicado para avaliação. A coorte da outra UTI dedicada a pacientes com COVID-19 não adotava nenhum protocolo de ajuste da FiO_2 e constituiu a UTI controle.

5.4 ESTRATÉGIA VENTILATÓRIA ADOTADA NAS UTIs

Embora as equipes de plantão tivessem autonomia para ajustar os parâmetros ventilatórios, nas duas UTIs havia orientação de manutenção de VM protetora, em visitas diárias com os coordenadores das respectivas UTIs. O modo ventilatório inicial poderia ser por ventilação volume controlado ou pressão controlada, com ajustes para ofertar um V_T de 6ml/kg de peso predito para o paciente (PBW). O V_T poderia ser reduzido para 4 a 5 ml/kg de PBW para que pudesse garantir uma pressão de platô ≤ 30 cmH₂O e $\Delta P \leq 15$ cmH₂O. Por outro lado, V_T mais altos poderiam ser empregados desde que os valores de P_{plat} e ΔP fossem mantidos em níveis protetores. O PBW era calculado pelas equações segundo o sexo: PBW feminino = $45,5 + (0,91 \times (\text{altura em centímetros} - 152,4))$; PBW masculino = $50 + 0,91 \times (\text{altura em centímetros} - 152,4)$ ¹⁰. PEEP e FiO₂ foram ajustadas de acordo com a tabela *ARDSnet* para manter a SpO₂ entre 93 e 96% (ANEXO C)^{54; 142}.

Pacientes que apresentassem na gasometria arterial com PaO₂/FiO₂ <150 mmHg e PEEP ≥ 10 cmH₂O eram selecionados para serem colocados em posição prona, associada à estratégia protetora de ventilação, com objetivo de melhora da oxigenação e mantidos dessa forma por 16 a 18 horas. Os critérios para interrupção da estratégia de ventilação em posição prona eram: 1) melhora da oxigenação com PaO₂/FiO₂ ≥ 150 mmHg e PEEP ≤ 10 cmH₂O, 4 horas após o retorno do paciente à posição supina; 2) queda na relação PaO₂/FiO₂ >20% quando colocado em posição prona em relação aos valores apresentados na posição supina; 3) complicações que ocorressem durante a sessão de ventilação em posição prona, como por exemplo, perda de cateter central, extubação acidental, pneumotórax, úlceras de pressão, e outros eventos adversos que a equipe julgasse ser relacionado à manobra. Se a posição prona estivesse contraindicada ou se fosse inefetiva em aumentar a

PaO_2/FiO_2 , uma manobra de recrutamento com aumento incremental dos valores da PEEP (acima de 25 cmH₂O), seguido da titulação decremental da PEEP de acordo com a melhor C_{RS} estática era realizada como alternativa.

O modo ventilatório era modificado para pressão de suporte se os pacientes apresentassem despertar eficaz suficiente para respirar nesse modo. O nível de pressão de suporte (PSV) era ajustado para que o paciente ficasse confortável, com V_T de 6 a 8 ml/kg/PBW e FR de 12 a 30 irpm. O paciente que apresentasse condições clínicas e gasométricas para o desmame da VM era submetido ao teste de respiração espontânea (TRE), no modo pressão de suporte (PSV), com pressão de suporte de 7 cmH₂O, PEEP de 5 cmH₂O e $FiO_2 < 40\%$ por duas horas. Caso houvesse sucesso, o paciente era extubado e caso houvesse falha, ficava à critério do plantonista retornar para o modo assistido controlado ou manter em PSV, até se repetir o TSE no dia seguinte. Pacientes em VM por mais de 14 dias eram considerados elegíveis para traqueostomia com as seguintes indicações: expectativa de pelo menos mais sete dias em VM, escala de coma de Glasgow menor que oito, deglutição ou reflexo de tosse inadequados com retenção de secreção. Desmame com a traqueostomia seguia o mesmo protocolo descrito acima.

5.5 VARIÁVEIS ANALISADAS

No momento da admissão na UTI, os seguintes dados foram coletados: idade, sexo, altura (para o cálculo do peso predito), dados laboratoriais (hemograma, d-
dímero, ferritina, proteína C reativa, lactato, creatinofosfoquinase e desidrogenase láctica), índice de comorbidade de Charlson e os escores SAPS III e SOFA.

Definiu-se como dia zero (D0) o dia em que o paciente foi intubado. Os seguintes parâmetros ventilatórios foram coletados no dia 1 (D1) e dia 2 (D2), próximo às 8:00 horas: modo ventilatório, V_T , FR, PEEP, P_{plat} , ΔP , FiO_2 e C_{RS} . A P_{plat} foi registrada com a realização de pausa inspiratória de duração aproximada de 2 segundos. A ΔP foi calculada pela diferença entre a P_{plat} e a PEEP total (PEEP externa mais auto-PEEP) e C_{RS} foi calculada pela razão entre o V_T e ΔP . A gasometria arterial era coletada no mesmo momento em que os parâmetros ventilatórios eram registrados.

Os pacientes eram avaliados diariamente, até a alta da UTI ou óbito (caso esse ocorresse durante a internação na UTI), em relação a estarem ou não em VM. Foram registradas ainda as datas de alta da UTI, do hospital e o estado vital em 90 dias.

5.6 DESFECHOS

Os desfechos primários foram a prevalência de hiperoxemia e o uso excessivo de O_2 no D1 e no D2 em ambas às coortes. Foi definida como hiperoxemia a $PaO_2 > 100$ mmHg e definido como uso excessivo de O_2 o emprego de $FiO_2 > 60\%$ em pacientes com hiperoxemia. Hiperoxemia sustentada foi definida como a presença de hiperoxemia tanto no D1 como no D2.

Os desfechos secundários foram: ocorrência de hipoxemia ($PaO_2 < 55$ mmHg, independente da FiO_2); número de dias livres de VM em 28 dias; tempo de permanência na UTI; mortalidade na UTI, mortalidade hospitalar, em 28 e 60 dias. Dias livres de VM em 28 dias foi definido como o número de dias respirando sem

assistência ventilatória por pelo menos 24 horas consecutivas. Em pacientes que morreram até o dia 28, o número de dias livres de VM foi considerado zero.

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Uma amostra de conveniência foi considerada para este estudo e os pacientes foram incluídos a partir de admissões consecutivas. Variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens e as variáveis contínuas, como mediana e intervalo interquartil. Para variáveis contínuas, as duas coortes foram comparadas pelo teste de Wilcoxon. Para variáveis categóricas, as comparações foram feitas com o teste do qui-quadrado.

Um modelo multivariado de regressão logística, que considerou a UTI em que o paciente foi admitido (UTI de uso conservador de O₂ ou UTI controle) como variável preditora de interesse foi construído para avaliar as variáveis associadas de forma independente à ocorrência de hiperoxemia e ao uso excessivo de O₂. Em função de suas relevâncias clínicas, as seguintes variáveis foram selecionadas e submetidas a análise univariada: idade, sexo, índice de comorbidade de Charlson, SAPS-III na admissão na UTI, SOFA não-respiratório no D1, testes laboratoriais na admissão na UTI (D-dímero, proteína-C reativa, desidrogenase láctica, ferritina), parâmetros respiratórios no D1 (V_T, P_{plat}, DP, PEEP, C_{RS}, PaO₂/FiO₂, PaCO₂, pH, bicarbonato). Variáveis com valor de p <0,2 na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado, com os resultados expressos em *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC-95%).

Outro modelo multivariado de regressão logística foi construído para avaliar os fatores associados de forma independente com a mortalidade hospitalar,

considerando como variáveis de interesse a hiperoxemia no D1, a hiperoxemia sustentada e o uso excessivo de O₂. As mesmas variáveis do modelo anterior foram inicialmente selecionadas e aquelas com valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado, com os resultados expressos em OR e IC-95%.

Todos os testes estatísticos foram bicaudais e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Dados foram analisados pelo Stata 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão serão apresentados sob a forma do artigo intitulado “*Impacts of a fraction of inspired oxygen adjustment protocol in COVID-19 patients under mechanical ventilation: A prospective cohort study*” (APENDICE B), o qual foi submetido e aceito no jornal *Medicina Intensiva* (ANEXO D)

6.1 RESUMO DO ARTIGO

Impacts of a fraction of inspired oxygen adjustment protocol in COVID-19 patients under mechanical ventilation: A prospective cohort study

E.P. Gomes a,b, M.M. Reboredoa,b, G.B. Costaa, F.S. Barros a, E.V. Carvalhoa,b, B.V. Pinheiroa,b,*

a Pulmonary and Critical Care Division, University Hospital of Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

b School of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

Received 22 February 2022; accepted 16 April 2022

Abstract

Objective: We examined whether a protocol for fraction of inspired oxygen (FiO₂) adjustment can reduce hyperoxemia and excess oxygen use in COVID-19 patients mechanically ventilated.

Design: Prospective cohort study.

Setting: Two intensive care units (ICUs) dedicated to COVID-19 patients in Brazil.

Patients: Consecutive patients with COVID-19 mechanically ventilated.

Interventions: One ICU followed a FiO₂ adjustment protocol based on SpO₂ (conservative oxygen ICU) and the other, which did not follow the protocol, constituted the control ICU.

Main variables of interest: Prevalence of hyperoxemia (PaO₂ >100 mmHg) on day 1, sustained hyperoxemia (present on days 1 and 2), and excess oxygen use (FiO₂ > 0.6 in patients with hyperoxemia) were compared between the two ICUs.

Results: Eighty-two patients from the conservative-oxygen ICU and 145 from the control ICU were included. The conservative-oxygen ICU presented lower prevalence of hyperoxemia on day 1 (40.2% vs. 75.9%, $p < 0.001$) and of sustained hyperoxemia (12.2% vs. 49.6%, $p < 0.001$). Excess oxygen use was less frequent in the conservative-oxygen ICU on day 1 (18.3% vs. 52.4%, $p < 0.001$). Being admitted in the control ICU was independently associated with hyperoxemia and excess oxygen use. Multivariable analyses found no independent relationship between day 1 hyperoxemia, sustained hyperoxemia, or excess FiO₂ use and adverse clinical outcomes.

Conclusions: Following FiO₂ protocol was associated with lower hyperoxemia and less excess oxygen use. Although those results were not associated with better clinical outcomes, adopting FiO₂ protocol may be useful in a scenario of depleted oxygen resources, as was seen during the COVID-19 pandemic.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que um protocolo estruturado de redução da FiO_2 baseada na SpO_2 está associado a uma redução da hiperoxemia e da hiperoxemia sustentada, mesmo em pacientes com SDRA em VM por COVID-19. Além disso, o uso excessivo de O_2 foi menor na UTI em que o treinamento prévio foi realizado, chamada de UTI-conservadora, e essa redução não foi associada com a ocorrência de hipóxia ou prejuízo nos desfechos clínicos avaliados.

Nosso estudo não demonstrou associação entre a hiperoxemia, a hiperoxemia sustentada ou o uso excessivo de O_2 com a mortalidade. Ambas as UTIs praticavam os parâmetros protetores de VM e tinham uma assistência ao paciente semelhante, com desfechos de mortalidade e dias livres de VM sem diferença estatisticamente significativa. A hiperoxemia nos casos de SDRA pode refletir o receio da hipoxemia e como consequência a não redução da FiO_2 . No contexto da pandemia por COVID-19, o elevado número de pacientes em VM e a exaustão da equipe podem ter contribuído para a baixa adesão a ajustes de O_2 .

Os resultados apontam níveis elevados de hiperoxemia e uso excessivo de O_2 em UTI onde um treinamento de redução de oxigênio não é empregado, com valores semelhantes aos encontrados na literatura, o que pode representar risco e desperdício de insumo, principalmente em situação de escassez.

8 CONCLUSÃO

A hiperoxemia e o uso excessivo de oxigênio são eventos frequentes em pacientes em VM por COVID-19 e não se associaram a maior mortalidade hospitalar nas coortes estudadas. O uso de um protocolo de ajuste de FiO_2 é efetivo e seguro em reduzir a ocorrência de hiperoxemia e do uso excessivo de oxigênio, sem aumentar o risco de hipoxemia. Embora esses resultados não estejam associados a melhores resultados clínicos, adotar um protocolo de ajuste de FiO_2 pode ser útil e seguro em um cenário de menor oferta de insumos como visto durante a pandemia de COVID-19.

REFERÊNCIAS

- 1 RANZANI, O.T. et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 9, n. 4, p. 407-418, 2021.
- 2 RICHARDSON, S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 323, n. 20, p. 2052-2059, 2020.
- 3 STOKES, E.K. et al. Coronavirus disease 2019 Case surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report. Center of Disease Control and Prevention**, Georgia, v. 69, n. 24, p. 759-765, 2020.
- 4 WU, Z.; MCGOOGAN, J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.
- 5 FERRANDO, C. et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. **Intensive Care Medicine**, Los Angeles, v.46, p. 2200-2211, 2020.
- 6 FAN, E. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 195, n. 9, p. 1253-1263, 2017.
- 7 BRIEL, M. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 303, n. 9, p. 865-873, 2010.
- 8 KACMAREK, R. M. et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: A pilot, randomized controlled trial. **Critical Care Medicine**, Los Angeles, v. 44, n. 1, p. 32-42, 2016.
- 9 MERCAT, A. et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**, Chicago v. 299, n. 6, p. 646-655, 2008.
- 10 CARVALHO, C.R.R et al. Orientações sobre suporte ventilatório invasivo na COVID-19. **Biblioteca Virtual em Saúde**, 2020. Disponível em:

https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/vm_covid19_12-03-1.pdf

- 11 MARINI, J. J.; GATTINONI, L. Management of COVID-19 respiratory distress. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 323, n. 22, p. 2329-2330, 2020.
- 12 AGGARWAL, N. R.; BROWER, R. G. Targeting normoxemia in acute respiratory distress syndrome may cause worse short-term outcomes because of oxygen toxicity. **Annals of the American Thoracic Society**, New York, v. 11, n. 9, p. 1449-1453, 2014.
- 13 AGGARWAL, N. R. et al. Oxygen exposure resulting in arterial oxygen tensions above the protocol goal was associated with worse clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Medicine**, Los Angeles, v. 46, n. 4, p. 517-524, 2018.
- 14 KALLET, R. H.; MATTHAY, M. A. Hyperoxic acute lung injury. **Respiratory Care**, Philadelphia, v. 58, n. 1, p. 123-141, 2013.
- 15 HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. 12º Edição. Rio de Janeiro. Editora Elsevier, 2011
- 16 BRIGHAM, K. L. Role of free radicals in lung injury. **Chest**, Chicago, v. 89, n. 6, p. 859-863, 1986.
- 17 MAGDER, S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? **Critical Care**, London v. 10, n. 1, p. 208, 2006.
- 18 TURRENS, J. F. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. **Bioscience Report**, London, v. 17, n. 1, p. 3-8, 1997.
- 19 TURRENS, J. F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. **The Journal of Physiology**, London, v. 552, n.2, p. 335-344, 2003.
- 20 CIENCEWICKI, J.; TRIVEDI, S.; KLEEBERGER, S. R. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 122, n. 3, p. 456-468; 2008.
- 21 YOUNG, P.J. et al. Oxygen targets. **Intensive care medicine**, Los Angeles, v. 88, n. 6, p. 732-735, 2022.
- 22 CARVALHO, C. R. et al. Hyperoxia and lung disease. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, Philadelphia, v. 4, n. 5, p. 300-304, 1998.
- 23 BHANDARI, V. et al. Hyperoxia causes angiotensin 2-mediated acute lung injury and necrotic cell death. **Nature Medicine**, New Yourk, v. 12, n. 11, p. 1286-1293, 2006.

- 24 DE JONGE, E. et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. **Critical Care**, London v. 12, n. 6, p. R156, 2008.
- 25 PALMER, E. et al. The Association between supraphysiologic arterial oxygen levels and mortality in critically ill patients. A multicenter observational cohort study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 200, n. 11, p. 1373-1380, 2019.
- 26 ASFAR, P. et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 5, n. 3, p. 180-190, 2017.
- 27 GIRARDIS, M. et al. Effect of conservative versus conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: The oxygen-ICU randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 316, n. 15, p. 1583-1589, 2016.
- 28 PANWAR, R. et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 193, n. 1, p. 43-51, 2016.
- 29 YOU, J. et al. Association between arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Critical Care**, Philadelphia, v. 47, p. 260-268, 2018.
- 30 YOUNG, P. et al. HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): a randomised controlled feasibility trial. **Resuscitation**, London, v. 85, n. 12, p. 1686-1691, 2014
- 31 CHU, D. K. et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, London, v. 391, n. 10131, p. 1693-1705, 2018.
- 32 O'DRISCOLL, R. et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. **Thorax**, London, v. 72, n. S1, p ii1-ii90, 2017.
- 33 POWERS, W. J. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to 2018. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, Dallas, v. 50, n. 12, p e344-e418, 2019.
- 34 SIEMIENIUK, R. A. C. et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. **BMJ: British Medical Journal**, London, v. 363, p. 1-10, 2018.
- 35 MADOTTO, F. et al. Hyperoxemia and excess oxygen use in early acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. **Critical Care**, Londres, v. 24, n. 1, p. 125 (1-17), 2020.

- 36 BARROT, L. et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 11, p. 999-1008, 2020..
- 37 SCHJORRING, O. L. et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 384, p. 1301-1311, 2021.
- 38 HELMERHORST, H. J. et al. Self-reported attitudes versus actual practice of oxygen therapy by ICU physicians and nurses. **Annals of Intensive Care**, Heidelberg, v. 4, p. 23, 2014.
- 39 HELMERHORST, H. J. et al. Effectiveness and clinical outcomes of a two-step implementation of conservative oxygenation targets in critically ill patients: A before and after trial. **Critical Care Medicine**, Los Angeles, v. 44, n. 3, p. 554-563, 2016.
- 40 WANG, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.
- 41 WORLD HEALTH ORGANIZATION **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)). Acessado em 09/05/2022.
- 42 ORAN, D.P.; TOPOL, E.J. The proportion of Sars-Cov-2 infections that are asymptomatic: A systematic review. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 174, n. 5, p. 655-662, 2021.
- 43 GORDON D. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 307, n. 23, p. 2526-2533, 2012.
- 44 CAMPOROTA, L. et al. Identification of pathophysiological patterns for triage and respiratory support in COVID-19. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 8, n. 8, p. 752-754, 2020.
- 45 GATTINONI, L. et al. COVID-19 Does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 201, n. 10, p. 1299-1300, 2020.
- 46 GATTINONI, L. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? **Intensive Care Medicine**, Los Angeles, v. 46, n. 6, p. 1099-1102, 2020.
- 47 CHIUMELLO, D. et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. **Intensive Care Medicine**, Los Angeles, v. 46, n. 12, p. 2187-2196, 2020.

- 48 ZIEHR, D. R. et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: A cohort study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 201, n. 12, p. 1560-1564, 2020.
- 49 GRASSELLI, G. et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 8, n. 12, p. 1201-1208, 2020.
- 50 BAIN, W. et al. COVID-19 versus Non-COVID-19 acute respiratory distress syndrome: comparison of demographics, physiologic parameters, inflammatory biomarkers and clinical outcomes. **Annals of the American Thoracic Society**, New York, v. 18, n. 7, p. 1202-1210, 2021.
- 51 BOTTA, M. et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 9, n. 2, p. 139-148, 2021.
- 52 FAN, E. et al. COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 8, n. 8, p. 816-821, 2020.
- 53 SCHENCK, E. J. et al. Respiratory mechanics and gas exchange in COVID-19 associated respiratory failure. **Annals of the American Thoracic Society**, New York, v. 17, n. 9, p. 1158-1161, 2020.
- 54 BROWER, R. G. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 342, n. 18, p. 1301-1308, 2000.
- 55 AMATO, M. B. et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 372, n. 8, p. 747-755, 2015.
- 56 GOLIGHER, E. C. et al. Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. **Annals of the American Thoracic Society**, New York v. 14, n. S4, p. S304-S311, 2017.
- 57 GUERIN, C. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 368, n. 23, p. 2159-2168, 2013.
- 58 SLUTSKY, A. S.; RANIERI, V. M. Ventilator-induced lung injury. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 369, n. 22, p. 2126-2136, 2013.
- 59 CAVALCANTI, A. B. et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute

- respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 318, n. 14, p. 1335-1345, 2017.
- 60 SERPA NETO, A. et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 308, n. 16, p. 1651-1659, 2012.
- 61 SIMONIS, F.D. et al. Effect of a low vs intermediate tidal volume strategy on ventilator-free days in intensive care unit patients without ARDS: a randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 320, n. 18, p. 1872-1880, 2018.
- 62 ESTENSSORO, E. et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 9, n. 9, p. 989-998, 2021.
- 63 PENUELAS, O. et al. Long-term survival of mechanically ventilated patients with severe COVID-19: an observational cohort study. **Annals of Intensive Care**, Heidelberg, v. 11, n. 1, p. 143, 2021.
- 64 GRASSELLI, G. et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. **JAMA of Internal Medicine**, Chicago, v. 180, n. 10, p. 1345-1355, 2020.
- 65 SCHUIJT, M. T. U. et al. Association of intensity of ventilation with 28-day mortality in COVID-19 patients with acute respiratory failure: insights from the PRoVENT-COVID study. **Critical Care Medicine**, Los Angeles, v. 25, n. 1, p. 283, 2021.
- 66 GRIECO, D. L. et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. **Critical Care Medicine**, Los Angeles, v. 24, n. 1, p. 529, 2020.
- 67 SCHMIDT, M et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. **Intensive Care Medicine**, Los Angeles, v. 47, n. 1, p. 60-73, 2021.
- 68 SINCLAIR, S. E. et al. Augmented lung injury due to interaction between hyperoxia and mechanical ventilation. **Critical Care Medicine**, Los Angeles, v. 32, n. 12, p. 2496-2501, 2004
- 69 YU, C.; MILLER, B. R. Oxygen therapy target ranges: finding the balance. **The European Respiratory Journal** Lausanne, v. 58, n. 3, p. 1-4, 2021.
- 70 SINGER, M. et al. Dangers of hyperoxia. **Critical Care**, London v. 25, n. 1, p. 440, 2021.

- 71 CALZIA, E. et al. Hyperoxia may be beneficial. **Critical Care Medicine**, Los Angeles, v. 38, n. 10 Suppl, p. S559-S68, 2010.
- 72 TAKASU, A. et al. Effects of increased oxygen breathing in a volume controlled hemorrhagic shock outcome model in rats. **Resuscitation**, London, v. 45, n. 3, p. 209-220, 2000.
- 73 EDMARK, L. et al. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 98, n. 1, p. 28-33, 2003.
- 74 WEAVER, L. K. et al. Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. **Chest**, Chicago, v. 117, n. 3, p. 801-808, 2000.
- 75 MACH, W. J. et al. Consequences of hyperoxia and the toxicity of oxygen in the lung. **Nursing Research and Practice**, Cairo, v. 2011, p. 1-7, 2011.
- 76 STEWART, R. A. H. et al. High flow oxygen and risk of mortality in patients with a suspected acute coronary syndrome: pragmatic, cluster randomised, crossover trial. **BMJ: British Medical Journal**, London, v. 372, p. 1-9, 2021.
- 77 URNER, M.; CALFEE, C.S.; FAN., E. et al. Titrating oxygen therapy in critically ill patients. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 326, n. 10, p. 911-913, 2021.
- 78 HAFNER, S. et al. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. **Annals of Intensive Care**, Heidelberg, v. 5, n. 1, p. 42, 2015.
- 79 BARAZZONE, C. et al. Oxygen toxicity in mouse lung: pathways to cell death. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, New York, v. 19, n. 4, p. 573-581, 1998.
- 80 BHANDARI, V.; ELIAS, J. A. Cytokines in tolerance to hyperoxia-induced injury in the developing and adult lung. **Free Radical Biology and Medicine**, New York, v. 41, n. 1, p. 4-18, 2006.
- 81 COMROE JH et al. The effect of inhalation of high concentrations of oxygen for 24 hours on normal men at sea level and at a simulated altitude of 18,000. . **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 128, p. 710, 1945.
- 82 DOMINO, K. B. et al. Influence of mixed venous oxygen tension (PVO₂) on blood flow to atelectatic lung. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 59, n. 5, p. 428-434, 1983.
- 83 SANDOVAL, J. et al. Independent influence of blood flow rate and mixed venous PO₂ on shunt fraction. **Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology**, Rochville, v. 55, n. 4, p. 1128-1133, 1983.

- 84 WAGNER, P. D. et al. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100 per cent O₂. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 54, n. 1, p. 54-68, 1974.
- 85 ABOAB, J. et al. Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. **Intensive Care Medicine**, Los Angeles v. 32, n. 12, p. 1979-1986, 2006.
- 86 RACHMALE, S. et al. Practice of excessive FIO₂ and effect on pulmonary outcomes in mechanically ventilated patients with acute lung injury. **Respiratory Care**, Philadelphia, v. 57, n. 11, p. 1887-1893, 2012
- 87 EASTWOOD, G. et al. Arterial oxygen tension and mortality in mechanically ventilated patients. **Intensive Care Medicine**, Los Angeles, v. 38, n. 1, p. 91-98, 2012.
- 88 KOCH, A. E. et al. Monitoring of CBFV and time characteristics of oxygen-induced acute CNS toxicity in humans. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 15, n. 7, p. 746-748, 2008.
- 89 MAK, S. et al. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. **Chest**, Chicago, v. 120, n. 2, p. 467-473, 2001.
- 90 ASFAR, P. et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 5, n. 3, p. 180-190, 2017.
- 91 BRENNER, M. et al. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. **Archives of Surgery**, Chicago, v. 147, n. 11, p. 1042-1046, 2012.
- 92 CABELLO, J. B. et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 12, p. CD007160, 2016.
- 93 HALE, K. E.; GAVIN, C.; O'DRISCOLL, B. R. Audit of oxygen use in emergency ambulances and in a hospital emergency department. **Emergency Medicine Journal**, London, v. 25, n. 11, p. 773-776, 2008.
- 94 HORNER, D.; O'DRISCOLL, R. Oxygen therapy for medical patients. **BMJ: British Medical Journal**, London, v. 363, p. 1-2, 2018.
- 95 HOCHBERG, C. H.; SEMLER, M. W.; BROWER, R. G. Oxygen toxicity in critically ill adults. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 204, n. 6, p. 632-641, 2021.
- 96 SANTOS, C. et al. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 161, n. 1, p. 26-31, 2000.

- 97 ERNST, A.; ZIBRAK, J. D. Carbon monoxide poisoning. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 339, n. 22, p. 1603-1608, 1998.
- 98 VANN, R. D. et al. Decompression illness. **Lancet**, London, v. 377, n. 9760, p. 153-164, 2011.
- 99 LINK, M. S. et al. Part 7: Adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. **Circulation**, Dallas, v. 132, n. 18 Suppl 2, p. S444-S464, 2015.
- 100 O'CONNOR, R. E. et al. Part 9: Acute coronary syndromes: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. **Circulation**, Dallas, v. 132, n. 18 Suppl 2, p. S483-S500, 2015.
- 101 KELLY, R. F. et al. Effect of 100% oxygen administration on infarct size and left ventricular function in a canine model of myocardial infarction and reperfusion. **American Heart Journal**, St. Louis, v. 130, n. 5, p. 957-965, 1995.
- 102 MAROKO, P. R. et al. Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. **Circulation**, Dallas, v. 52, n. 3, p. 360-368, 1975.
- 103 BEASLEY, R. et al. Oxygen therapy in myocardial infarction: an historical perspective. **Journal of the Royal Society of Medicine**, London, v. 100, n. 3, p. 130-133, 2007.
- 104 GANZ, W. et al. Coronary hemodynamics and myocardial oxygen metabolism during oxygen breathing in patients with and without coronary artery disease. **Circulation**, Dallas, v. 45, n. 4, p. 763-768, 1972.
- 105 STUB, D. et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. **Circulation**, Dallas, v. 131, n. 24, p. 2143-2150, 2015.
- 106 ROFFI, M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-Segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, London, v. 37, n. 3, p. 267-315, 2016.
- 107 HOFMANN, R. et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 377, n. 13, p. 1240-1249, 2017.
- 108 XU, F. et al. Effect of hypoxia and hyperoxia on cerebral blood flow, blood oxygenation, and oxidative metabolism. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, London, v. 32, n. 10, p. 1909-1918, 2012.

- 109 DAVIS, D. P. et al. Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. **Journal of Neurotrauma**, New York, v. 26, n. 12, p. 2217-2223, 2009.
- 110 RAJ, R. et al. Hyperoxemia and long-term outcome after traumatic brain injury. **Critical Care**, London, v. 17, n. 4, p. R177, 2013.
- 111 RINCON, F. et al. Significance of arterial hyperoxia and relationship with case fatality in traumatic brain injury: a multicentre cohort study. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London v. 85, n. 7, p. 799-805, 2014.
- 112 LANG, M. et al. Early moderate hyperoxemia does not predict outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 78, n. 4, p. 540-545, 2016.
- 113 ROFFE, C. et al. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: The stroke oxygen study randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 318, n. 12, p. 1125-1135, 2017.
- 114 DYLLA, L. et al. Prehospital supplemental oxygen for acute stroke - A retrospective analysis. **The American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, v. 38, n. 11, p. 2324-2328, 2020.
- 115 ALTEMEIER, W. A.; SINCLAIR, S. E. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better. **Current Opinion in Critical Care**, Philadelphia, v. 13, n. 1, p. 73-78, 2007.
- 116 HELMERHORST, H. J. et al. Metrics of arterial hyperoxia and associated outcomes in critical care. **Critical Care Medicine**, Los Angeles, v. 45, n. 2, p. 187-195, 2017.
- 117 JEONG, J. H. et al. Harmful effects of early hyperoxaemia in patients admitted to general wards: an observational cohort study in South Korea. **BMJ Open**, London, v. 8, n. 10, p. 1-7, 2018.
- 118 MARTIN, D. S.; GROCCOTT, M. P. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. **Critical Care Medicine**, Los Angeles. 41, n. 2, p. 423-432, 2013.
- 119 HELMERHORST, H. J. et al. Association between arterial hyperoxia and outcome in subsets of critical illness: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of cohort studies. **Critical Care Medicine**, Los Angeles, v. 43, n. 7, p. 1508-1519, 2015.
- 120 DAMIANI, E. et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, London, v. 18, n. 6, p. 711, 2014.

- 121 CRESCIOLI, E. et al. Long-term mortality and health-related quality of life of lower versus higher oxygenation targets in ICU patients with severe hypoxaemia. **Intensive Care Medicine**, Los Angeles, v. 20, p. 1-9, 2022.
- 122 RASMUSSEN, B. S. et al. Oxygenation targets in ICU patients with COVID-19: A post hoc subgroup analysis of the HOT-ICU trial. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Aarhus, v. 66, p. 76 -84, 2021.
- 123 FAN, E.; NEEDHAM, D. M.; STEWART, T. E. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 294, n. 22, p. 2889-2896, 2005.
- 124 AMATO, M. B. et al. Mechanical ventilation in the acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 374-383, 2007.
- 125 KRAFT, F. et al. Incidence of hyperoxia and related in-hospital mortality in critically ill patients: a retrospective data analysis. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Aarhus, v. 62, n. 3, p. 347-356, 2018.
- 126 HARVEYA J.P.; J. D. G., RAMANANA M. Oxygen exposure as quantified by time-weighted area under curve for arterial oxygen content is associated with mortality in mechanically ventilated critically ill patients. **Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care Medicine**, Alexandria, v. 7, p. 197-204, 2020.
- 127 SCHJORRING, O. L. et al. Arterial oxygen tensions in mechanically ventilated ICU patients and mortality: a retrospective, multicentre, observational cohort study. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 124, n. 4, p. 420-429, 2020.
- 128 ZHOU, D. et al. Time spent in oxygen saturation 95-99% is associated with reduced mortality in critically ill patients with mechanical ventilation. **Critical Care**, London, v. 24, n. 1, p. 414, 2020.
- 129 SUZUKI, S. et al. Current oxygen management in mechanically ventilated patients: a prospective observational cohort study. **Journal of Critical Care**, Philadelphia, v. 28, n. 5, p. 647-654, 2013.
- 130 PAGE, D. et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study **Critical Care Medicine**, Los Angeles, v. 22, n. 1, p. 9, 2018.
- 131 YOUNG, P. et al. Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated adults with sepsis: a post hoc analysis of data from the intensive care unit randomized trial comparing two approaches to oxygen therapy (ICU-ROX). **Intensive Care Medicine**, Los Angeles, v. 46, n. 1, p. 17-26, 2020.
- 132 MACKLE, D. et al. Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 11, p. 989-998, 2020.

- 133 LASSEN, M. L. et al. Determining a safe upper limit of oxygen supplementation for adult patients: a systematic review. **BMJ Open**, London, v. 11, n. 7, p. 1-8, 2021.
- 134 ZHAO, X. et al. Classification and effectiveness of different oxygenation goals in mechanically ventilated critically ill patients: network meta-analysis of randomised controlled trials. **The European Respiratory Journal** Lausanne, v. 58, n. 3, p. 1-15, 2021.
- 135 BELLANI, G. et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 315, n. 8, p. 788-800, 2016.
- 136 GOMES, E. P. et al. Hyperoxemia and excessive oxygen use in COVID-19-related ARDS: preliminary results of a prospective cohort study. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 47, n. 3, p. e20210104, 2021.
- 137 CUMPSTEY, A. F. et al. Oxygen targets in the intensive care unit during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome: a rapid review. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 9, p. CD013708, 2020.
- 138 ANGUS, D. C. Oxygen therapy for the critically ill. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 11, p. 1054-1056, 2020.
- 139 SCHJORRING, O. L. et al. Intensive care doctors' preferences for arterial oxygen tension levels in mechanically ventilated patients. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Aarhus, v. 62, n. 10, p. 1443-1451, 2018.
- 140 HEARTSHORNE, R. et al. Implementing target range oxygen in critical care: A quality improvement pilot study. **Journal of the Intensive Care Society**, London, v. 22, n. 1, p. 17-26, 2021.
- 141 YANG, X.; SHANG, Y.; YUAN, S. Low versus high pulse oxygen saturation directed oxygen therapy in critically ill patients: a randomized controlled pilot study. **Journal of Thoracic Disease**, Hong Kong, v. 11, n. 10, p. 4234-4240, 2019.
- 142 MEYER, N. J.; GATTINONI, L.; CALFEE, C. S. Acute respiratory distress syndrome. **Lancet**, London, v. 398, p. 622-637, 2021.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário da UFJF

Pesquisador Responsável: Prof. Edimar Pedrosa Gomes e Prof. Bruno do Valle Pinheiro

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina

CEP: 36036-110 - Juiz de Fora – MG Telefone: 4009-5124

E-mail: bvallepinheiro@gmail.com, gomes.edimar@gmail.com

O Sr. (a) (ou seu/sua familiar) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Características e evolução de pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva no Brasil”. Neste estudo pretendemos descrever a apresentação clínica das formas graves de covid-19 com necessidade de internação em UTI (unidade de tratamento intensivo) e identificar fatores associados a maior mortalidade. O motivo que nos leva a estudar é que alguns pacientes com covid-19 podem precisar de internação em UTI. Esta pesquisa conseguirá informações importantes sobre essa doença e poderá ajudar a encontrar melhores formas de tratar os pacientes internados na UTI.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: vamos colher dados clínicos (por exemplo: idade, sexo, peso, doenças prévias), resultados de exames de sangue e de imagem (radiografia ou tomografia) e dados do tratamento. Todos esses dados já seriam coletados e registrados no prontuário durante a internação e tratamento. Todas as informações serão arquivadas em um arquivo seguro e identificadas por um número, para que não sejam associadas ao nome do paciente. Somente as pessoas responsáveis pelos cuidados na internação e os pesquisadores do estudo terão acesso a essas informações. Os riscos envolvidos na pesquisa são mínimos, pois apenas serão coletados dados referentes ao quadro clínico e de tratamento durante a internação na UTI. A participação no estudo não implicará em nenhuma intervenção ou mudança no tratamento do paciente. Para minimizar qualquer risco todos os dados serão retirados dos prontuários, sem contato dos pesquisadores com o paciente. A pesquisa poderá contribuir com o fornecimento de informações para melhor manejo da doença e seus tratamentos, e poderão ajudar no cuidado de outros pacientes no futuro.

Para participar deste estudo, o senhor(a) (ou seu/sua familiar) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr. (a) (ou seu/sua familiar) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação (ou de seu/sua familiar) é voluntária e a recusa em participar não

acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) (ou seu/sua familiar) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome (ou de seu/sua familiar) ou o material que indique sua participação (ou de seu/sua familiar) não
Versão Outubro 2017

será liberado sem a sua permissão. O(A) Sr(a) (ou seu/sua familiar) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário da UFJF e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Características e evolução de pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva no Brasil”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar (ou que meu/minha familiar participe) desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 2020.

Nome e assinatura do(a) participante ou responsável Data

Nome e assinatura do(a) pesquisador Data

Nome e assinatura da testemunha Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF

Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina

CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5217

E-mail: cep.hu@uff.edu.br

APÊNDICE B



ORIGINAL ARTICLE

ORIGINAL ARTICLE

Impacts of a fraction of inspired oxygen adjustment protocol in COVID-19 patients under mechanical ventilation: A prospective cohort study

✉ E.P. Gomes^{a,b}, M.M. Reboledo^{a,b}, G.B. Costaa, F.S. Barros^a, E.V. Carvalho^{a,b}, B.V. Pinheiro^{a,b,*}

^a Pulmonary and Critical Care Division, University Hospital of Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

^b School of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

Received 22 February 2022; accepted 16 April 2022

Abstract

Objective: We examined whether a protocol for fraction of inspired oxygen (FiO₂) adjustment can reduce hyperoxemia and excess oxygen use in COVID-19 patients mechanically ventilated.

Design: Prospective cohort study.

Setting: Two intensive care units (ICUs) dedicated to COVID-19 patients in Brazil.

Patients: Consecutive patients with COVID-19 mechanically ventilated.

Interventions: One ICU followed a FiO₂ adjustment protocol based on SpO₂ (conservative oxygen ICU) and the other, which did not follow the protocol, constituted the control ICU.

Main variables of interest: Prevalence of hyperoxemia (PaO₂ >100 mmHg) on day 1, sustained hyperoxemia (present on days 1 and 2), and excess oxygen use (FiO₂ > 0.6 in patients with hyperoxemia) were compared between the two ICUs.

Results: Eighty-two patients from the conservative-oxygen ICU and 145 from the control ICU were included. The conservative-oxygen ICU presented lower prevalence

of hyperoxemia on day 1 (40.2% vs. 75.9%, $p < 0.001$) and of sustained hyperoxemia (12.2% vs. 49.6%, $p < 0.001$). Excess oxygen use was less frequent in the conservative-oxygen ICU on day 1 (18.3% vs. 52.4%, $p < 0.001$). Being admitted in the control ICU was independently associated with hyperoxemia and excess oxygen use. Multivariable analyses found no independent relationship between day 1 hyperoxemia, sustained hyperoxemia, or excess FiO₂ use and adverse clinical outcomes.

Conclusions: Following FiO₂ protocol was associated with lower hyperoxemia and less excess oxygen use. Although those results were not associated with better clinical outcomes, adopting FiO₂ protocol may be useful in a scenario of depleted oxygen resources, as was seen during the COVID-19 pandemic.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Resumen

Objetivo: Evaluar si un protocolo para el ajuste de la FiO₂ reduce la hiperoxemia y el uso excesivo de oxígeno en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica.

Diseño: Estudio de cohorte prospectivo.

Ámbito: Unidades de cuidados intensivos (UCI) dedicadas a pacientes con COVID-19 en Brasil.

Pacientes: Pacientes con COVID-19.

Intervenciones: Una UCI siguió un protocolo de ajuste de FiO₂ basado en SpO₂ (UCI de oxigenoterapia conservadora, N = 82) y la otra no siguió el protocolo (UCI control, N = 145).

Principales variables de interés: Prevalencia de hiperoxemia (PaO₂ > 100 mmHg) en el día 1, hiperoxemia sostenida (presente en los días 1 y 2) y exceso de uso de oxígeno (FiO₂ > 0,6 en pacientes con hiperoxemia) entre las 2 UCI.

Resultados: La UCI de oxigenoterapia conservadora presentó menor prevalencia de hiperoxemia en el día 1 (40,2 vs. 75,9%; $p < 0,001$) y de hiperoxemia sostenida (12,2 vs. 49,6%; $p < 0,001$). El uso excesivo de oxígeno fue menos frecuente en la UCI de oxigenoterapia conservadora el día 1 (18,3 vs. 52,4%; $p < 0,001$). El ingreso en la UCI control se asoció de forma independiente con la hiperoxemia y el uso excesivo de oxígeno. Los análisis multivariados no encontraron una relación independiente entre hiperoxemia o uso excesivo de FiO₂ y resultados clínicos adversos.

Conclusiones: Seguir el protocolo de FiO₂ se asoció con menor hiperoxemia y menor consumo de oxígeno en exceso. Aunque esos resultados no se asociaron con mejores resultados clínicos, la adopción del protocolo FiO₂ puede ser útil en un escenario de recursos de oxígeno agotados, como se vio durante la pandemia de COVID-19.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Introduction

Patients with severe COVID-19 pneumonia may require invasive mechanical ventilation (MV) due to acute respiratory distress syndrome (ARDS). MV is highly effective in increasing oxygenation and reverting hypoxemia, even in patients with severe forms of ARDS.^{1,2} However, during MV, patients are frequently exposed to high fractions of inspired oxygen (FiO₂), sometimes higher than necessary.^{3,4} This exposure to high FiO₂ can induce pulmonary inflammation due to excessive production of reactive oxygen species, as demonstrated by experimental studies.^{5,6} Another possible consequence of ventilating patients with high FiO₂ is the occurrence of hyperoxemia, defined by arterial partial pressure of oxygen (PaO₂) higher than 100mmHg.⁷ Hyperoxemia has been associated with worse outcomes in critically ill patients with acute brain or myocardial injury, and patients resuscitated post cardiac arrest, possible due to vasoconstriction in the cerebral and coronary circulation.⁸

However, the impact of hyperoxemia in mechanically ventilated patients due to ARDS is still controversial. The LUNG SAFE study showed that, among 2005 ARDS patients, 30% had hyperoxemia on the first day of MV and 12% had hyperoxemia on both the first and second days of MV. Despite its frequency, hyperoxemia was not associated with higher mortality in this observational study.⁷ Two recent randomized clinical trials compared a conservative oxygen therapy (targeting a PaO₂ between 55 and 70 mmHg) with a liberal oxygen therapy (targeting a PaO₂ between 90 and 105 mmHg), in patients with ARDS.^{9,10} Those studies did not show significant differences between the two groups in mortality, length of intensive care unit (ICU) stay or duration of MV. Those results showed that a more conservative oxygen use is safe and can reduce costs and spare oxygen, a gas that became scarce in some regions during the COVID-19 pandemic.¹¹

During the COVID-19 pandemic, several ICUs were overburdened and had to treat a high number of patients, several times with insufficient expert staff and

lack of equipment. The overload ICUs and the overwhelmed staffs might have reduced the compliance with the best practices in MV and were associated with excess mortality.¹² Therefore, our hypotheses are: 1. hyperoxemia and excess oxygen use are frequent among COVID-19 patients under MV; 2. Following a structured protocol to reduce FiO₂ based on the peripheral oxygen saturation (SpO₂) reduces the occurrence of hyperoxemia and excess oxygen use. To investigate those hypotheses, we compared two cohorts of COVID-19 patients, one conducted in an ICU with a protocol to adjust the FiO₂ systematically and the other without a protocol to adjust the FiO₂.

Patients and methods

This is a prospective cohort study conducted in two ICUs dedicated to COVID-19 patients in two public hospitals in Juiz de Fora (Minas Gerais, Brazil): Federal University of Juiz de Fora University Hospital and Regional Doutor João Penido Hospital. Patients were included from March 2020 to June 2021. The study protocol followed the ethical principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committees of both hospitals and written informed consent was obtained from the patient's next of kin (protocol number 3.949.165).

Patients

Consecutive patients aged 18 years or older, admitted to one of the two participating ICUs with COVID-19 confirmed by RT-PCR, and who received invasive MV were eligible for participating in the study. We excluded patients who had received invasive MV for more than 24 h before admission in the participating ICUs, patients who were ventilated for less than 48 h, and those for whom life-sustaining treatment was withheld. Since the study focus was on hyperoxemia and excess oxygen use, we excluded patients with hypoxemia (PaO₂ < 55 mmHg, regardless of the FiO₂) on day 0, defined as the calendar day when the patient was intubated.

FiO₂ adjustment protocol

A FiO₂ adjustment protocol was already applied in one of the participant ICUs. The same protocol was also applied in the ICU dedicated to COVID-19 patients in this hospital (conservative-oxygen ICU). According to this protocol, patients under MV and with positive end-expiratory pressure (PEEP) equal or lower than 8 cmH₂O were evaluated every 1 h by a nurse, who adjusted FiO₂ based on SpO₂. If SpO₂ was higher than 96%, FiO₂ was reduced in 10% (absolute value); if SpO₂ was between 93% and 96%, FiO₂ was maintained; and if SpO₂ was lower than 93%, the doctor in charge was called. In patients with PEEP higher than 8 cmH₂O, the nurses did not adjust FiO₂, but they called the doctor in charge if SpO₂ was lower than 93% (eFigure 1 in Supplementary Appendix). In the other hospital, the ICU dedicated to COVID-19 patients did not adopt any FiO₂ protocol and constituted the control-ICU. The other ventilatory parameters were set by the doctors in charge, who were orientated to keep a protective MV (Appendix A). Neither inhaled nitric oxide (NO), nor extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) were available in the ICUs.

Data collection

At ICU admission, the following patient's characteristics were prospectively recorded: age, sex, body-mass index (BMI), Charlson Comorbidity Index, Simplified Acute Physiology Score (SAPS-III), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), and laboratory tests. The following ventilatory parameters were collected on day 1 and day 2, as close as possible to 8 a.m. each day: tidal volume (VT), respiratory rate, FiO₂, PEEP, plateau pressure, driving pressure (plateau pressure minus total PEEP), respiratory system compliance (VT divided by driving pressure). Arterial blood gas analysis was recorded simultaneously with the ventilatory parameters. For each day until ICU discharge or death, assessment was made as to whether patients were under MV or not. Patient survival was evaluated at day 90.

Outcomes

The primary outcomes were the prevalence of hyperoxemia and excess oxygen use on day 1 and day 2 in both cohorts. We defined hyperoxemia as PaO₂ > 100mmHg and excess oxygen use as FiO₂ > 0.6 in patients with hyperoxemia. Sustained hyperoxemia was defined as the presence of hyperoxemia on days 1 and

2. Secondary outcomes included: occurrence of hypoxemia (defined as $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg, regardless of FiO_2), number of ventilator-free days at day 28, length of stay in the ICU, ICU mortality, hospital mortality, and 60-day mortality. Ventilator-free days were defined as calendar days of unassisted breathing for at least 24 consecutive hours. In patients who died by day 28, ventilator-free days were considered 0.

Statistical analysis

A convenience sample was considered for this study, and consecutive patients were included. No assumptions were made for missing data. Categorical variables were expressed as absolute numbers and percentages and continuous variables, as medians and interquartile ranges. For categorical variables, the two cohorts were compared by the chi-square test; for continuous variables, they were compared by the Wilcoxon rank-sum test. Multivariable logistic regression models considering the ICU admission (conservative-oxygen or control ICU) as the predictor of interest was constructed to assess variables independently associated with hyperoxemia and with excess oxygen use. The following variables were selected for initial assessment according to clinical relevance: age, gender, Charlson comorbidity index, SAPS-III, non-respiratory SOFA on day 1, laboratory tests at admission (D-dimer, C-reactive protein, ferritin, and lactic dehydrogenase), respiratory parameters on day 1 (respiratory system compliance, plateau pressure, driving pressure, PEEP, VT, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, PaCO_2 , pH, bicarbonate). Variables with a $p < 0.20$ in the univariable prediction model were included in the multivariable model. Results were reported as odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). Another multivariable logistic regression model considering hyperoxemia on day 1, sustained hyperoxemia or excess oxygen use as the predictor of interest was constructed to assess variables independently associated with hospital mortality. The same variables selected above were initially assessed and those with a $p < 0.20$ in the univariable prediction model were included in the multivariable model. Results were reported as OR with 95% CI. All statistics tests were two-tailed with a significance level of 0.05. Data were analyzed with Stata 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Results

During the enrollment period, 82 from the conservative oxygen ICU and 145 from the control ICU (Fig. 1). Table 1 shows demographic, clinical characteristics, and the ventilator settings on day 1 of MV from patients in the two participating ICUs.

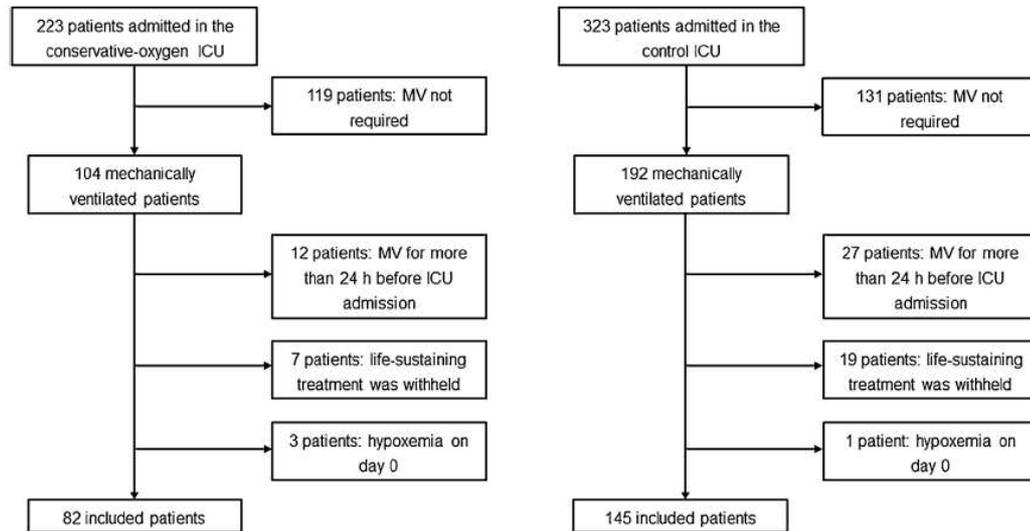


Figure 1 Study participant flow chart. Flow of potentially eligible participants in the study, and final numbers included and analyzed in each cohort.

Table 1 Characteristics of the patients on day 1.

	Conservative-oxygen ICU	Control ICU	p-Value
Age (years), median (IQR)	61 (47–70)	65 (55–75)	0.02
Male, n (%)	44 (53.7)	77 (53.1)	0.93
SAPS III, median (IQR) ^a	43 (39–52)	46 (41–54)	0.14
SOFA score, median (IQR)	7 (5–8)	6 (3–7)	<0.0001
Non-respiratory SOFA, median (IQR)	4 (3–5)	3 (1–5)	0.06
Charlson index, median (IQR)	2 (1–4)	3 (2–5)	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ , median (IQR)	189 (164–241)	204 (145–260)	0.87
ARDS severity, n (%) ^a			
Mild	22 (29.7)	29 (21.2)	0.26
Moderate	41 (55.4)	78 (56.9)	
Severe	11 (14.9)	30 (21.9)	
PaCO ₂ (mmHg), median (IQR)	47 (40–54)	45 (39–52)	0.27
Arterial pH, median (IQR)	7.33 (7.28–7.39)	7.34 (7.27–7.41)	0.87
Bicarbonate (mmol/L), median (IQR)	25 (22–29)	23 (21–27)	0.02
C-reactive protein (mg/L), median (IQR)	184 (85–275)	142 (81–194)	<0.001
FiO ₂ , median (IQR)	0.5 (0.4–0.6)	0.6 (0.5–0.8)	<0.0001
FiO ₂ ≥ 0.6, n (%)	16 (19.5)	72 (49.7)	<0.0001
Respiratory rate (breaths/min), median (IQR)	25 (22–28)	24 (20–26)	<0.001
Tidal volume (mL/kg PBW), median (IQR)	6.5 (6.1–7.1)	6.4 (5.9–7.4)	0.58
Plateau pressure (cmH ₂ O), median (IQR)	22 (20–25)	25 (22–28)	<0.0001
Driving pressure (cmH ₂ O), median (IQR)	12 (10–14)	14 (12–16)	<0.001
PEEP (cmH ₂ O), median (IQR)	10 (8–12)	12 (10–12)	<0.001
C _{RS} (mL/cmH ₂ O), median (IQR)	33 (26–39)	29 (24–35)	0.03

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; C_{RS}, respiratory system compliance; FiO₂, fraction of inspired oxygen; IQR, interquartile range; PaO₂, arterial oxygen partial pressure; PaCO₂, arterial carbon dioxide partial pressure; PBW, predicted body weight; PEEP, positive end-expiratory pressure; SAPSIII, simplified acute physiology score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

^a SAPS III and ARDS severity were collected at admission in the ICU.

Patients from the conservative-oxygen ICU, compared with those from the control ICU, presented lower PaO₂ and lower FiO₂ on day 1 and day 2 of MV (Table 2). The PaO₂ was lower in the conservative-oxygen ICU group in all different levels of FiO₂ uses, on days 1 and 2 (Fig. 2a and b). The proportions of patients with hyperoxemia on day 1 and with sustained hyperoxemia were lower in the conservative oxygen ICU (Table 2), a result that was consistent in all different levels of FiO₂ uses (Fig. 2c and d). Density distributions of PaO₂ on days 1 and 2 reveal different profiles between the two ICUs (Fig. 2e and f). Excess oxygen use was less frequent in the conservative-oxygen ICU on day 1 (18.3% versus 52.4%, $p < 0.001$), and day 2 (10.9% versus 35.2%, $p < 0.001$) (Table 2). No patients from both ICUs had hypoxemia on days 1 and 2 (Table 2).

Table 2 Occurrence of hyperoxia, excess oxygen use and clinical outcomes in the two groups.

	Conservative-oxygen ICU	Control ICU	<i>p</i> -Value
<i>PaO₂ at day 1 (mmHg), median (IQR)</i>	92 (81–112)	125 (101–160)	<0.0001
<i>PaO₂ at day 2 (mmHg), median (IQR)</i>	91 (78–106)	121 (90–146)	<0.0001
<i>Hyperoxemia at day 1, n (%)</i>	33 (40.2)	110 (75.9)	<0.0001
<i>Hyperoxemi² at day 2, n (%)</i>	27 (32.9)	95 (65.5)	<0.0001
<i>Sustained hyperoxemia, n (%)</i>	10 (12.2)	72 (49.6)	<0.0001
<i>Hypoxemia at day 1, n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	1
<i>Hypoxemia at day 2, n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	1
<i>FiO₂ at day 1, median (IQR)</i>	0.50 (0.40–0.60)	0.60 (0.50–0.80)	<0.0001
<i>FiO₂ at day 2, median (IQR)</i>	0.47 (0.40–0.55)	0.55 (0.50–0.70)	<0.0001
<i>Excess oxygen use at day 1, n (%)</i>	15 (18.3)	76 (52.4)	<0.0001
<i>Excess oxygen use at day 2, n (%)</i>	9 (10.9)	51 (35.2)	<0.0001
<i>Ventilator free days (days), median (IQR)</i>			
All	0 (0–19)	0 (0–16)	0.46
Survivors at ICU discharge	18 (7–22)	16 (5–21)	0.31
<i>ICU length of stay (days), median (IQR)</i>			
All	16 (7–31)	16 (9–27)	0.91
Survivors at ICU discharge	18 (11–33)	16 (10–28)	0.42
<i>28-day mortality</i>	30 (36.6)	55 (37.9)	0.84
<i>60-day mortality</i>	34 (41.6)	74 (51.3)	0.17
<i>Hospital mortality</i>	40 (48.8)	78 (53.8)	0.46

Abbreviations: FiO₂, fraction of inspired oxygen; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; PaO₂, arterial oxygen partial pressure.

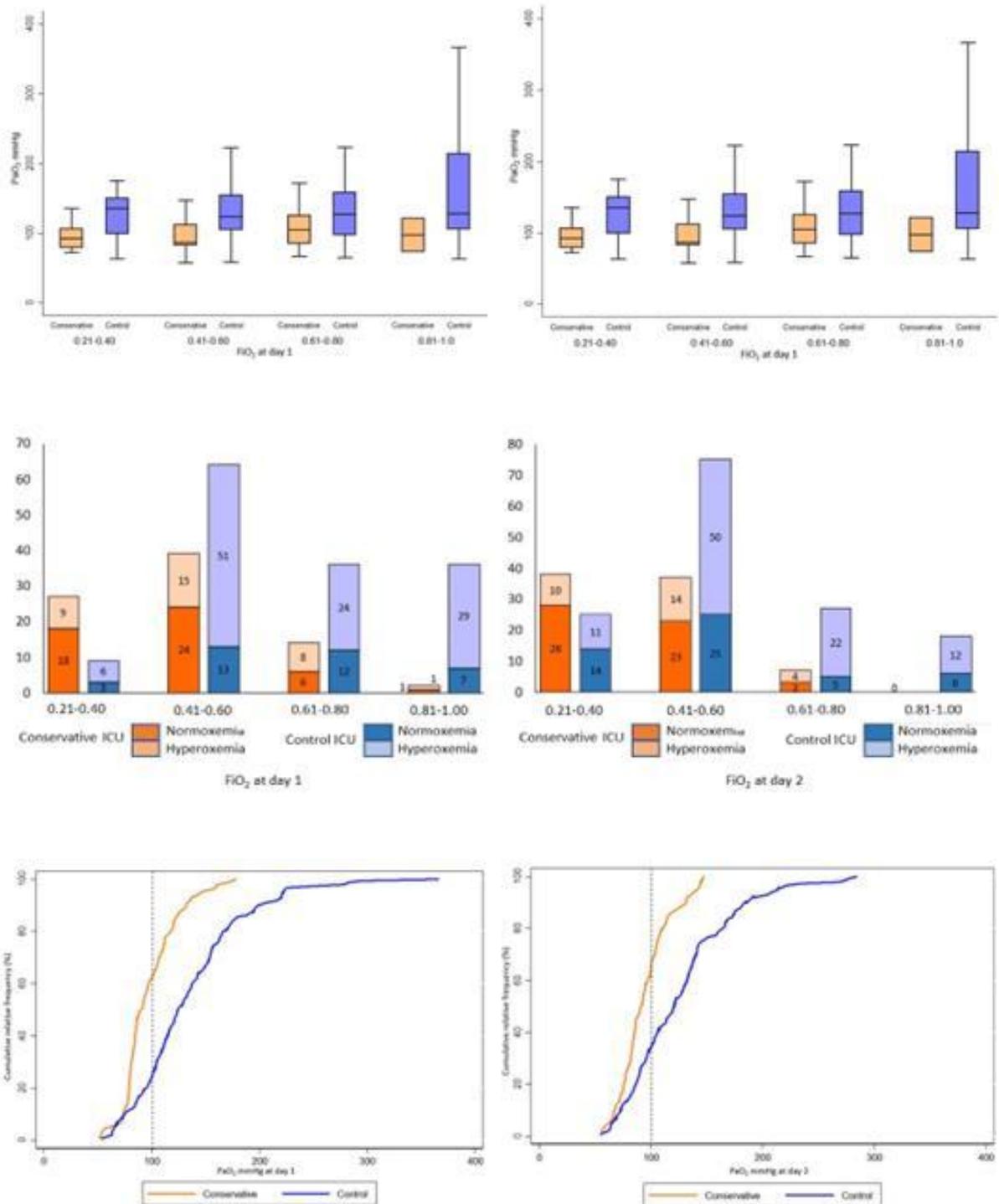


Figure 2 Arterial oxygen tension and use of oxygen on days 1 and 2 of mechanical ventilation. A. Box plot of PaO₂ at different ranges of FiO₂ in the conservative-oxygen and control ICUs on day 1. B. Box plot of PaO₂ at different ranges of FiO₂ in the conservative oxygen and control ICUs on day 2. C. Frequency of patients with hyperoxemia and normoxemia at different ranges of FiO₂ in the conservative-oxygen and control ICUs on day 1. D. Frequency of patients with hyperoxemia and normoxemia at different ranges of FiO₂ in the conservative-oxygen and control ICUs on day 2. E.

Density distributions of PaO₂ in the conservative-oxygen and control ICUs on day 1. F. Density distributions of PaO₂ in the conservative-oxygen and control ICUs on day 2.

Multivariable analyses identified that being admitted in the control ICU and higher PaO₂/FiO₂ as factors independently associated with hyperoxemia on day 1, and being admitted in the control ICU, higher PaO₂/FiO₂, and lower protein C-reactive levels as factors independently associated with sustained hyperoxemia (Table 3). The independently factors associated with excess oxygen use on day 1 were being admitted in the control ICU and lower compliance of the respiratory system (Table 3).

Ventilator free days, length of stay in the ICU, 28-day mortality, 90-day mortality, and hospital mortality did not differ significantly between the two groups. Hyperoxemia on day 1, sustained hyperoxemia and excess oxygen use on day 1 were not independently associated with hospital mortality (Table 4).

Table 3 Factors associated with day 1 hyperoxemia, sustained hyperoxemia and excess oxygen use.

	Odds ratio (95% confidence interval)	p-Value
<i>Outcome – hyperoxemia at day 1</i>		
Being admitted to control ICU	9.04 (3.94–20.73)	<0.0001
Non-respiratory SOFA	1.00 (0.87–1.16)	0.99
C-reactive protein admission (mg/L)	1.00 (0.99–1.00)	0.89
PaO ₂ /FiO ₂	1.02 (1.02–1.03)	<0.0001
Bicarbonate (mmol/L)	0.96 (0.90–1.03)	0.21
Driving pressure (cmH ₂ O)	1.08 (0.97–1.21)	0.18
<i>Outcome – sustained hyperoxemia (day 1 and 2)</i>		
Being admitted to control ICU	6.73 (2.98–15.19)	<0.0001
Non-respiratory SOFA score	1.04 (0.92–1.18)	0.53
C-reactive protein admission (mg/L)	0.99 (0.99–1.00)	0.04
PaO ₂ /FiO ₂	1.01 (1.01–1.01)	<0.0001
Bicarbonate (mmol/L)	0.99 (0.93–1.05)	0.67
Driving pressure (cmH ₂ O)	1.06 (0.96–1.17)	0.23
<i>Outcome – excess oxygen use at day 1</i>		
Being admitted to control ICU	4.85 (2.44–9.61)	<0.0001
PEEP (cmH ₂ O)	1.18 (0.99–1.41)	0.06
Plateau pressure (cmH ₂ O)	0.94 (0.83–1.06)	0.29
C _{RS} (mL/cmH ₂ O)	0.95 (0.91–0.99)	0.02

Abbreviations: C_{RS}, respiratory system compliance; FiO₂, fraction of inspired oxygen; ICU, intensive care unit; PaO₂, arterial oxygen partial pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

Table 4 Factors associated with hospital mortality in study population.

Factor	Odds ratio (95% CI), <i>p</i> Hyperoxemia on day 1 as the predictor of interest	Odds ratio (95% CI), <i>p</i> Sustained hyperoxemia as the predictor of interest	Odds ratio (95% CI), <i>p</i> Excess oxygen use on day 1 as the predictor of interest
Hyperoxemia on day 1	1.07 (0.48–2.39), <i>p</i> = 0.86		
Sustained hyperoxemia		1.01 (0.47–2.14), <i>p</i> = 0.98	
Excess oxygen use on day 1			1.10 (0.54–2.24), <i>p</i> = 0.80
Age	1.08 (1.04–1.11), <i>p</i> < 0.0001	1.08 (1.04–1.11), <i>p</i> < 0.0001	1.08 (1.04–1.11), <i>p</i> < 0.0001
SOFA score day 1	1.29 (1.10–1.52), <i>p</i> = 0.002	1.29 (1.10–1.52), <i>p</i> = 0.002	1.29 (1.10–1.52), <i>p</i> = 0.002
Lactic dehydrogenase (IU/L)	1.00 (0.99–1.00), <i>p</i> = 0.33	1.00 (0.99–1.00), <i>p</i> = 0.35	1.00 (0.99–1.00), <i>p</i> = 0.33
Driving pressure (cmH ₂ O)	1.13 (1.02–1.26), <i>p</i> = 0.02	1.14 (1.02–1.27), <i>p</i> = 0.02	1.13 (1.02–1.26), <i>p</i> = 0.02
Bicarbonate (mmol/L)	1.04 (0.97–1.10), <i>p</i> = 0.28	1.04 (0.97–1.10), <i>p</i> = 0.29	1.04 (0.97–1.11), <i>p</i> = 0.28
PaO ₂ /FiO ₂	0.99 (0.99–1.00), <i>p</i> = 0.58	0.99 (0.99–1.00), <i>p</i> = 0.60	0.99 (0.99–1.00), <i>p</i> = 0.60
Renal replacement therapy	2.38 (1.02–5.54), <i>p</i> = 0.04	2.38 (1.02–5.55), <i>p</i> = 0.04	2.37 (1.02–5.54), <i>p</i> = 0.04

Abbreviations: SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; PaO₂, arterial oxygen partial pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen.

Discussion

This study showed that following a structured protocol to reduce FiO₂ based on SpO₂ was associated with reduction of hyperoxemia on day 1 and sustained hyperoxemia. Moreover, excess oxygen use was lower in the conservative-oxygen ICU compared with control ICU, and this reduction was not associated with hypoxemia occurrence. We found no relationship between hyperoxemia or excess oxygen use and hospital mortality in our cohort of COVID-19 under mechanical ventilation.

Other studies have demonstrated that hyperoxemia occurs in mechanically ventilated patients and that higher FiO₂ than necessary is set in these patients. A retrospective study that evaluated patients under MV showed that 49.8% presented hyperoxemia during the first 24 h of MV, among whom the mean FiO₂ was 62%.¹³ The LUNG SAFE study, a prospective cohort of patients with ARDS under MV, showed that 30% of them presented hyperoxemia on day 1 of MV, and 12% sustained hyperoxemia on days 1 and 2 of MV. Among patients with hyperoxemia, 66% were ventilated with FiO₂ higher than 60%.⁷

The multivariable analysis also showed that being admitted in the conservative-oxygen ICU was associated with lower occurrence of hyperoxemia. This result suggests that following a structured protocol of FiO₂ adjustment reduces oxygen use and the occurrence of hyperoxemia, without increasing the risk of hypoxemia, which was not observed in any of the patients in the two ICUs on days 1 and 2. A possible reason for the excessive use of oxygen and the high number of hyperoxemic patients during MV might be that doctors are more worried about hypoxemia than hyperoxemia. Therefore, FiO₂ reduction tends to be avoided. Other factors might have

contributed to the excess use of oxygen, especially during the COVID-19 pandemic. The massive number of patients mechanically ventilated in the ICUs during the pandemic resulted in work overload for the health care professionals. This fact may have reduced the frequency in which the ventilatory parameters were adjusted. Moreover, less specialized staff worked in the ICUs during the pandemic, with limited training in MV and limited knowledge of the risk of hyperoxemia.

In the present study, neither hyperoxemia, nor excess oxygen use were independently associated with mortality. Our results with ARDS COVID-19 patients are in accordance with those found in the LUNG SAFE study, in which ARDS non-COVID-19 patients were assessed.⁷ Recently, two randomized clinical trials (LOCO2 and HOT-ICU) also failed to show differences in mortality in hypoxemic acute respiratory failure patients who underwent conservative or liberal oxygen therapy.^{9,10} A post hoc analysis of the HOT-ICU trial with COVID-19 patients only did not show a statistically significant difference in mortality between a lower and a higher oxygenation target.¹⁴ Conversely, an analysis of the results of 10 trials conducted by the ARDS Network showed that higher oxygen exposure, defined as FiO₂ higher than 0.5 with PaO₂ higher than 80mmHg was associated with lower ventilator-free days and higher mortality.¹⁵ The reasons for those conflicting results might include different clinical characteristics and severity among included patients, who may have different oxygen demands, and different levels of hyperoxemia that occurred in the studies. Negative impact on patients outcomes might occur as a result of higher levels or more extended periods of exposure to hyperoxemia.^{16,17} Those results showed that a more conservative oxygen use in mechanically ventilated patients is feasible, safe, and can reduce the harmfulness associated with hyperoxemia. Moreover, this strategy reduces costs and spare oxygen, a gas that became scarce in some regions during the COVID-19 pandemic.

This study has several limitations. 1. Patients were not randomized to the groups but selected according to the ICU where they were admitted. Therefore, confounding variables other than admission in an ICU with a FiO₂ protocol might have contributed to the occurrence of hyperoxemia and excessive oxygen use. 2. Since a convenience sample was used, without sample size calculation, this study may have had limited power to detect associations between hyperoxemia or excess oxygen use and mortality. 3. Data were collected once, at a standardized time each morning, on the first two days of MV. Consequently, these data may not properly reflect neither the

different values of FiO₂ and PaO₂ over the course of those days, nor those values over the following days of MV. 4. Data were obtained in only two ICUs, which limits the extrapolation of the results to other ICUs.

In conclusion, our findings showed that hyperoxemia and excess oxygen use may be prevalent in COVID-19 patients mechanically ventilated and that following FiO₂ adjustment protocol can reduce those two events. Even though hyperoxemia and excess oxygen use were not associated with worse clinical outcomes, adopting a FiO₂ protocol is safe and may be useful in a scenario of depleted oxygen resources, as was seen during the COVID-19 pandemic.

Author contributions

- Edimar Pedrosa Gomes: conception and design of the study; acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting the article; final approval of the version to be published.
- Maycon Moura Reboredo: conception and design of the study; analysis and interpretation of data; drafting the article; final approval of the version to be published.
- Giovani Bernardo Costa: acquisition of data; analysis and interpretation of data; revising the article, providing intellectual content of critical importance to the work described; final approval of the version to be published.
- Fabrício Sciammarella Barros: acquisition of data; analysis and interpretation of data; revising the article, providing intellectual content of critical importance to the work described; final approval of the version to be published.
- Erich Vidal Carvalho: conception and design of the study; acquisition of data; drafting the article; final approval of the version to be published.
- Bruno Valle Pinheiro: conception and design of the study; analysis and interpretation of data; drafting the article; final approval of the version to be published.

Funding

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

Conflict of interest

None.

Appendix A. Supplementary data

Lung-protective ventilation protocol

Although patient care was at the discretion of the doctor on charge, both ICUs adopted the same protective mechanical ventilation protocol. The initial ventilatory mode could be volume-controlled ventilation or pressure-controlled ventilation, adjusted to offer a tidal volume (V_T) of 6 ml/kg predicted body weight (PBW). PBW was calculated using the equations: 1. female PBW = $45.5 + 0.91 \times (\text{height in cm} - 152.4)$; 2. male PBW = $50 + 0.91 \times (\text{height in cm} - 152.4)$. V_T could be reduced to 4-5 ml/kg PBW to ensure plateau pressure ≤ 30 cmH₂O and driving pressure ≤ 15 cmH₂O. To keep the same minute ventilation recorded before reduction of V_T , respiratory rate could be increased up to 35 breaths/min. Conversely, a V_T up to 8 ml/kg PBW was allowed if the patient became distressed and attempted to take larger V_T .

PEEP and FiO₂ were adjusted according to the ARDSNet table to maintain SpO₂ 93%-96% (eTable 1).

eTable 1. ARDS Net table of FiO₂ and PEEP values

FiO ₂	.3	.4	.4	.5	.5	.6	.7	.7	.7	.8	.9	.9	.9	1
PEEP, mmHg	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Patients with PaO₂/FiO₂ <150 mmHg, with PEEP >10 cmH₂O were turned to prone position and kept in this position for 16-18 hours. The criteria for stopping prone treatment were: 1. Improvement in oxygenation (PaO₂/FiO₂ ≥ 150 mmHg, with PEEP

≤ 10 cmH₂O, 4 hours after the end of the prone session); 2. Decrease in the PaO₂/FiO₂ $>20\%$ in prone position relative to the ratio in supine position; 3. Complications occurring during a prone session.

If prone positioning was contra-indicated or if it was ineffective in increasing PaO₂/FiO₂, a recruitment maneuver with incremental PEEP levels (up to 25 cm H₂O), followed by a decremental PEEP titration according to the best respiratory-system static compliance, was performed.

The ventilator mode was switched to pressure support in patients who were awake enough to breathe with this mode. The pressure support level was lowered in 2 cm H₂O if the patient remained comfortable, with a V_T of 6 to 8 ml/kg PDW and a respiratory rate of 12 to 30/min. A patient was assumed to be ready for extubation if they presented PaO₂/FiO₂ >200 mmHg and a respiratory rate between 8 to 30/min with no signs of respiratory distress, for at least 30 minutes, while ventilated with a pressure support of 7 cm H₂O, PEEP ≤ 8 cm H₂O, FiO₂ ≤ 0.4 , providing he/she was clinically stable. Patients ventilated for more than 14 days were considered for tracheostomy if they presented one of the following indications: MV expected to last at least 7 days more, Glasgow coma score lower than 8, inadequate swallow or cough reflex with retention of sputum. Weaning with a tracheostomy followed the same protocol described above.

References

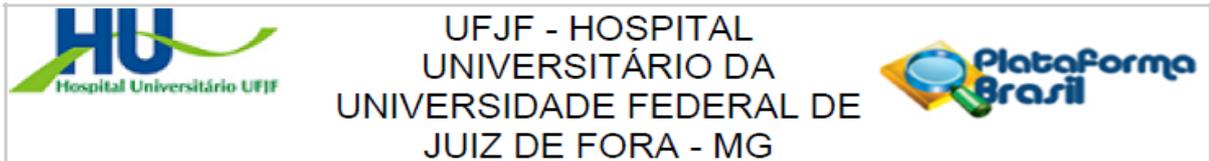
1. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, Boers LS, Algera AG, Bos LDJ, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:139-48, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30459-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30459-8).

2. Estenssoro E, Loudet CI, Rios FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:989-98, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00229-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00229-0).
3. de Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Med.* 2011;37:46-51, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-2025-z>.
4. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, Bosman RJ, Juffermans NP, de Jonge E, et al. Self-reported attitudes versus actual practice of oxygen therapy by ICU physicians and nurses. *Ann Intensive Care.* 2014;4:23, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-014-0023-y>.
5. Hafner S, Beloncle F, Koch A, Radermacher P, Asfar P. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. *Ann Intensive Care.* 2015;5:42, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-015-0084-6>.
6. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care.* 2013;58:123---41, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01963>.
7. Madotto F, Rezoagli E, Pham T, Schmidt M, McNicholas B, Protti A, et al. Hyperoxemia and excess oxygen use in early acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. *Crit Care.* 2020;24:125, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2826-6>.
8. Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018;391:1693-705, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30479-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30479-3).
9. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382:999---1008, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1916431>.
10. Schjorring OL, Klitgaard TL, Perner A, Wetterslev J, Lange T, Siegemund M, et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2021;384:1301---11, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2032510>.
11. Gomes EP, Reboredo MM, Costa GB, Carvalho EV, Pinheiro BV. Hyperoxemia and excessive oxygen use in COVID-19-related ARDS: preliminary results of a prospective cohort study. *J Bras Pneumol.* 2021;47:e20210104, <http://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20210104>.

12. Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, Arling G, Zhang Y, Zillich AJ, et al. Association of intensive care unit patient load and demand with mortality rates in us department of veterans affairs hospitals during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2034266, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.34266>.
13. Eastwood G, Bellomo R, Bailey M, Taori G, Pilcher D, Young P, et al. Arterial oxygen tension and mortality in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2012;38:91-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2419-6>.
14. Rasmussen BS, Klitgaard TL, Perner A, Brand BA, Hildebrandt T, Siegemund M, et al. Oxygenation targets in ICU patients with COVID-19: a post hoc subgroup analysis of the HOT-ICU trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1111/aas.13977>.
15. Aggarwal NR, Brower RG, Hager DN, Thompson BT, Netzer G, Shanholtz C, et al. Oxygen exposure resulting in arterial oxygen tensions above the protocol goal was associated with worse clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2018;46:517-24, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002886>.
16. Schjorring OL, Jensen AKG, Nielsen CG, Ciubotariu A, Perner A, Wetterslev J, et al. Arterial oxygen tensions in mechanically ventilated ICU patients and mortality: a retrospective, multicentre, observational cohort study. *Br J Anaesth*. 2020;124:420-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2019.12.039>.
17. Zhao X, Xiao H, Dai F, Brodie D, Meng L. Classification and effectiveness of different oxygenation goals in mechanically ventilated critically ill patients: network meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir J*. 2021;58:2002928, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02928-2020>.

ANEXOS

ANEXO A



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Características e evolução de pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva no Brasil

Pesquisador: Edimar Pedrosa Gomes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30282920.5.2001.5133

Instituição Proponente: FUNDACAO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

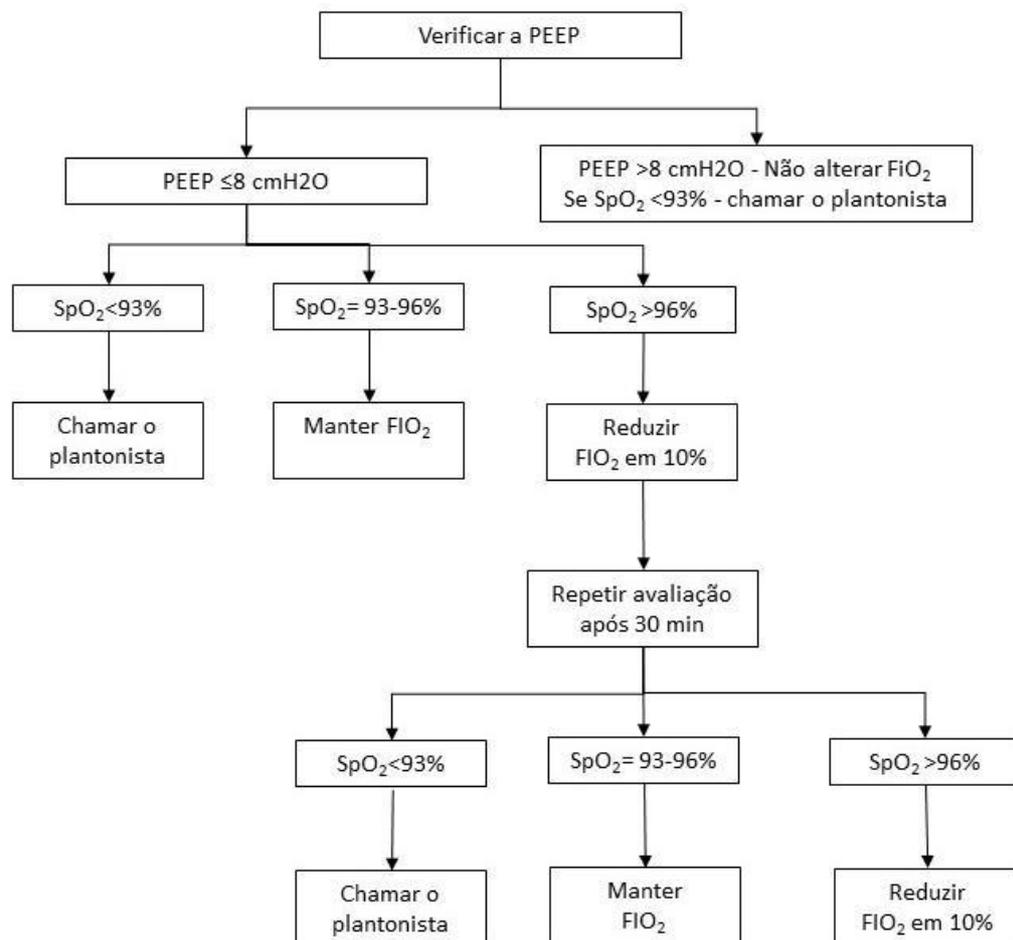
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.096.738

ANEXO B

Protocolo para controle da saturação de oxigênio da Unidade de Terapia Intensiva do HU/UFJF

- 1) Todos os pacientes em ventilação mecânica deverão ser avaliados quanto ao controle adequado da SpO_2 conforme o algoritmo a seguir:



- 2) Os resultados e intervenções anotados na tabela no verso:

Nome: _____ Leito: _____

Data	Hora	PEEP	FiO ₂	SpO ₂	Nova FiO ₂	Nova SpO ₂
	7:00h					
	8:00h					
	9:00h					
	10:00h					
	11:00h					
	12:00h					
	13:00h					
	14:00h					
	15:00h					
	16:00h					
	17:00h					
	18:00h					
	19:00h					
	20:00h					
	21:00h					
	22:00h					
	23:00h					
	0:00h					
	1:00h					
	2:00h					
	3:00h					
	4:00h					
	5:00h					
	6:00h					

FiO₂ = Fração inspirada de OxigênioSpO₂ = Saturação periférica de Oxigênio

PEEP = Pressão expiratória final positiva

Profissional responsável: _____

ANEXO CTabela *ARDSnet* de valores progressivos de PEEP e FiO₂.

FiO ₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP mmHg	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

ANEXO D



ORIGINAL ARTICLE

Impacts of a fraction of inspired oxygen adjustment protocol in COVID-19 patients under mechanical ventilation: A prospective cohort study

E.P. Gomes^{a,b}, **M.M. Reboredo**^{a,b}, **G.B. Costa**^a, **F.S. Barros**^a, **E.V. Carvalho**^{a,b},
B.V. Pinheiro^{a,b,*}

^a Pulmonary and Critical Care Division, University Hospital of Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

^b School of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

Received 22 February 2022; accepted 16 April 2022