



Escola Superior de Ciências da Saúde

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde

Priscilla Barbosa da Silva

Hiperoxemia na admissão na unidade de terapia intensiva em pacientes críticos agudos admitidos por motivo clínico: incidência e associação com a mortalidade hospitalar

Brasília

2022

Priscilla Barbosa da Silva

Hiperoxemia na admissão na unidade de terapia intensiva em pacientes
críticos agudos admitidos por motivo clínico: prevalência e associação
com a mortalidade hospitalar

Dissertação elaborada no curso de Mestrado
do Programa de Pós-graduação em Ciências
da Saúde - Escola Superior de Ciências da
Saúde como requisito para a obtenção do título
de Mestre em Ciências da Saúde
Área de concentração: Atenção à Saúde
Linha de pesquisa: Estudos clínicos e
epidemiológicos

Orientador: Prof. Dr. Fábio Ferreira Amorim

Brasília

2022

Ficha Catalográfica

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde

Escola Superior de Ciências da Saúde

Biblioteca Central da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde

da Silva, Priscilla Barbosa. Hiperoxemia na admissão na unidade de terapia intensiva em pacientes críticos agudos admitidos por motivo clínico: prevalência e associação com a mortalidade hospitalar / Priscila Barbosa da Silva; – Brasília, 2022

Orientador: Fabio Ferreira Amorim

Dissertação de mestrado (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde), Coordenação de Pós-Graduação e Extensão, Escola Superior de Ciências da Saúde, 2022.

110p

1. Oxigenoterapia. 2. Hiperoxemia. 3. Unidade de terapia intensiva. 4. Desfechos. 5. Mortalidade. Hiperoxemia na admissão na unidade de terapia intensiva em pacientes críticos agudos admitidos por motivo clínico: prevalência e associação com a mortalidade hospitalar

Priscilla Barbosa da Silva

Hiperoxemia na admissão na unidade de terapia intensiva em pacientes
críticos agudos admitidos por motivo clínico: prevalência e associação
com a mortalidade hospitalar

Dissertação elaborada no curso de Mestrado do
Programa de Pós-graduação em Ciências da
Saúde - Escola Superior de Ciências da Saúde
como requisito para a obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Fabio Ferreira Amorim (Escola Superior de Ciências da Saúde)

Prof. Dr. Alfredo Nicodemos da Cruz Santana (Escola Superior de Ciências da Saúde)
Membro Interno

Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves (Universidade de Brasília)
Membro Externo

Profa. Dra. Claudia Vicari Bolognani (Escola Superior de Ciências da Saúde)
Membro Suplente

Brasília

2022

*Dedico esse trabalho árduo a minha avó e meu avô (in memorian) que sempre me
incentivaram em minha trajetória acadêmica.*

*Aos meus pais (Robson e Zilmar), minhas irmãs (Verônica e Paula) e Renan por
todo apoio.*

e suporte que me deram para conseguir finalizar esse ciclo.

*Aos meus queridos amigos Renata, Isabela, Kelly, Thais, Maria, Luiz e João por me
alegrarem nos momentos de estresse e dificuldades.*

*Por fim, meu orientador Dr. Fabio Amorim e colaboradores, que sem auxílio deles
nada seria possível.*

AGRADECIMENTOS

A realização do Mestrado acadêmico sempre foi um sonho desde o início da graduação. Entrar nesse mundo de pesquisa, ensino e docência sempre foi uma curiosidade e deslumbre para mim. Passar no processo seletivo da ESCS foi motivo de grande alegria e o início de uma grande jornada.

Vivenciei vários momentos dentro e fora de sala de aula que me proporcionaram grande crescimento pessoal e profissional. A interação com colegas de profissões, experiências e idades diferentes me trouxe muito aprendizado. Aprender um método novo de ensino com a metodologia ativa me trouxe uma nova visão da educação em saúde. Só tenho a agradecer a ESCS e todos os profissionais envolvidos nesse processo.

Nessa jornada, não poderia esquecer as pessoas que foram importantes na realização e construção deste projeto. Um agradecimento especial ao meu avô (in memoriam) patriarca de uma grande família que soube transmitir sua alegria e sabedoria a todos. A minha avó que sempre se desdobrou, não medindo esforços em agradar seus queridos netos. Aos meus pais por todo suporte tornando possível a realização de um sonho. As minhas queridas irmãs Verônica e Paula, por sempre me apoiarem. Ao Renan que não me deixou desistir e me incentivou e ajudou nessa etapa.

Aos meus professores de mestrado da ESCS por proporcionarem uma visão ampla do processo educacional dentro e fora da sala de aula, essencial em minha carreira acadêmica.

Aos meus amigos Renata, Isabela, Kelly, Thais, Maria, Luiz e João por estarem sempre ao meu lado e por me darem apoio em momentos difíceis.

Em especial ao meu orientador professor Dr. Fábio Amorim sempre paciente, acessível e disponível, sem ele nada poderia ter sido realizado.

Aos meus familiares e amigos que tanto torceram por mim nessa etapa e que celebram a realização desse sonho comigo, a todos meus agradecimentos.

RESUMO

Referência: Hiperoxemia na admissão na unidade de terapia intensiva em pacientes críticos agudos admitidos por motivo clínico: incidência e associação com a mortalidade hospitalar

Introdução: A hiperoxemia é frequentemente negligenciada em pacientes críticos. Este estudo teve como objetivo primário avaliar a prevalência de hiperoxemia na admissão na UTI em pacientes críticos clínicos e sua associação com a mortalidade hospitalar. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo que incluiu 3.088 pacientes críticos agudos clínicos acima de 18 anos admitidos de forma consecutiva na unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital Santa Luzia Rede D'Or São Luiz, Brasília, Distrito Federal, de julho/2018 a junho/2021. Hiperoxemia foi definida como $\text{PaO}_2 < 120$ mmHg na admissão na UTI. **Resultados:** Hiperoxemia foi observada em 1.174 pacientes (38,0%). Idade (OR: 1,019, IC 95%: 1,015–1,023, $p < 0,001$) e doença renal crônica (OR: 1,551, IC 95% 1,017–2,365, $p = 0,041$) foram independentemente associadas a maior ocorrência de hiperoxemia na admissão na UTI, enquanto SOFA (OR: 0,881, 95% CI: 0,834–0,930, $p < 0,001$), e admissão por motivo neurológico (OR: 0,022, IC 95%: 0,009–0,054, $p < 0,001$), digestivo (OR: 0,227, IC 95%: 0,126–0,411, $p < 0,001$) e tecido mole/pele/ortopédico (OR: 0,325, IC 95%: 0,133–0,792, $p = 0,013$) foram associados a menor chance de hiperoxemia na admissão na UTI. Hiperoxemia na admissão na UTI foi independentemente associada à mortalidade hospitalar (OR: 1,317, IC 95%: 1,038–1,672, $p = 0,023$). Conclusão: A hiperoxemia foi frequentemente encontrada na admissão na UTI. Hiperoxemia precoce já na admissão na UTI esteve associada a aumento da mortalidade hospitalar.

Considerando os riscos de hiperoxemia e custos desnecessários, os profissionais de saúde devem estar atentos a essa condição.

Palavras-chave: Oxigenoterapia; Hiperoxemia; Unidade de terapia intensiva; Desfechos; Mortalidade

ABSTRACT

Reference: Hyperoxemia at intensive care unit admission on clinical critically ill patients: incidence and association with hospital mortality

Introduction: Hyperoxemia is frequently neglected in critically ill patients. This study primarily aimed to evaluate the incidence of hyperoxemia at ICU admission in non-surgical critically ill patients and its association with hospital mortality. **Methods:** A prospective cohort study including 3088 consecutive nonsurgical patients >18 years admitted to an intensive care unit (ICU) in Brazil from July/2018 to June/2021. Hyperoxemia was classified as PaO₂ <120 mmHg at ICU admission. **Results:** Hyperoxemia was observed in 1174 patients (38.0%). Age (OR: 1.019, 95% CI 1.015–1.023, $p < 0.001$), and chronic kidney disease (OR: 1.551, 95% CI: 1.017–2.365, $p = 0.041$) were associated with a high rate of hyperoxemia, while SOFA (OR: 0.881, 95% CI: 0.834–0.930, $p < 0.001$), late-night admission (OR: 0.799, 95% CI: 0.666–0.958, $p = 0.015$), renal/metabolic (OR: 0.225, 95% CI: 0.009–0.054, $p < 0.001$), neurological (OR: 0.022, 95% CI: 0.009–0.054, $p < 0.001$), digestive (OR: 0.227, 95% CI: 0.126–0.411, $p < 0.001$), and soft tissue/skin/orthopedic (OR: 0.325, 95%CI: 0.133–0.792, $p = 0.013$) primary reasons for hospital admission were associated with a low rate of hyperoxemia. Hyperoxemia was independently associated with hospital mortality (OR: 1.317, 95% CI: 1.038–1.672, $p = 0.023$). **Conclusion:** Hyperoxemia was frequently at ICU admission. Early hyperoxemia already on admission to the ICU was associated with increased hospital mortality. Considering hyperoxemia risks and unnecessary costs, health care professionals should be aware of this condition.

Keywords: Oxygen inhalation therapy; Hyperoxemia; Intensive care unit; Outcome; Mortality

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Sinais e sintomas da hipoxemia aguda	41
Quadro 2	Comparação conduta de profissionais de saúde em relação à hipóxia e hiperóxia	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Fração inspirada de oxigênio (FiO_2) de acordo com o volume minuto em um paciente recebendo O_2 a 2 L/min sob cânula nasal	25
Tabela 2	Dispositivos de oxigenoterapia de baixo fluxo e valor aproximado da fração inspiratória de oxigênio ofertada (FiO_2) ...	28
Artigo		
Table 1	Univariate analysis of variables associated with hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), normoxemia ($\text{PaO}_2 = 60\text{-}120$ mmHg) and hyperoxemia ($\text{PaO}_2 > 120$ mmHg) at the intensive care unit admission among adult clinical critically ill patients ($n = 3088$)	93
Table 2	Multivariate analysis of variables associated with hyperoxemia ($\text{PaO}_2 > 120$ mmHg) among adult clinical critically ill patients	95
Table 3	Univariate analysis of acute kidney injury, and invasive mechanical ventilation, vasopressor, and renal replacement therapy needed during ICU stay, hospital-LOS, ICU mortality and hospital mortality among adult clinical critically ill patients with hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), normoxemia ($\text{PaO}_2 = 60\text{-}120$ mmHg) and hyperoxemia ($\text{PaO}_2 > 120$ mmHg) at the intensive care unit admission ($n = 3088$)	96
Table 4	Univariate analysis of variables associated with hospital mortality among adult clinical critically ill patients ($n = 3088$)	97
Table 5	Multivariate analysis of variables associated with hospital mortality among adult clinical critically ill patients	99

Table S1	Baseline data, hospital length of stay, intensive care unit mortality, and hospital mortality among adult clinical critically ill patients (n = 3088)	100
Table S2	Post-hoc comparisons of variables associated with hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), normoxemia ($\text{PaO}_2 = 60\text{-}120$ mmHg) and hyperoxemia ($\text{PaO}_2 > 120$ mmHg) at the intensive care unit admission among adult clinical critically ill patients (n = 3088) ...	103
Table S3	Post-hoc comparisons of Hospital-LOS, ICU mortality, hospital mortality between patients with hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), normoxemia ($\text{PaO}_2 = 60\text{-}120$ mmHg) and hyperoxemia ($\text{PaO}_2 > 120$ mmHg) at the intensive care unit admission among adult clinical critically ill patients (n = 3088)	104

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	A oxigenoterapia sob cateter nasal e diluição do volume corrente com o ar ambiente	24
Figura 2	Máscaras com sistema de bolsa reservatória	27
Figura 3	Tipos de Máscaras de Venturi	29
Figura 4	Ventilação alveolar, difusão e adequação entre a ventilação alveolar e a perfusão	31
Figura 5	Pressão de O_2 no gás alveolar e diferença alvéolo arterial de O_2	33
Figura 6	Conteúdo arterial de O_2 e Transporte de O_2	34
Figura 7	Influência da pressão de O_2 no sangue arterial (PaO_2), saturação de O_2 no sangue arterial (SaO_2) e curva da dissociação da hemoglobina no conteúdo arterial de O_2 (CaO_2)	35
Figura 8	Pressões parciais de oxigênio ao longo da cadeia de suprimento até os tecidos em um indivíduo ao inspirar ar ambiente ao nível do mar	36
Figura 9	Dependência fisiológica da oferta de O_2	38
Figura 10	Dependência patológica da oferta de O_2	39
Figura 11	Fisiopatologia da disfunção do ventrículo direito associada à hipertensão arterial pulmonar	42
Figura 12	Formação de espécies reativas do oxigênio	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Átrio direito
AP	Artéria pulmonar
ATP	Adenosina trifosfato
CaO ₂	Conteúdo de oxigênio no sangue arterial
CN	Cateter nasal
COVID-19	Doença pelo coronavírus 2019
CTI/HSL	Centro de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Santa Luzia - Rede D'Or São Luis
DO ₂	Transporte de oxigênio
DC	Débito cardíaco
DP	Desvio padrão
ERTO	Espécies reativas tóxicas do oxigênio
ESCS	Escola Superior de Ciências da Saúde
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
HALI	Lesão pulmonar aguda induzida pela hiperóxia
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
Hb	Hemoglobina
HbO ₂	Oxihemoglobina
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
OR	Odds ratio
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAO ₂	Pressão parcial de oxigênio no gás alveolar

PaO_2/FiO_2	Relação entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio
$P(A-a)O_2$	Diferença alvéolo arterial de oxigênio
Pb	Pressão barométrica
R	quociente respiratório
RVP	Resistência vascular pulmonar
SaO_2	Saturação de oxigênio no sangue arterial
SAPS 3	Simplified Acute Physiology Score 3
SOFA	Escore <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SvO_2	Saturação de oxigênio no sangue venoso misto
TEO_2	Taxa de extração de oxigênio
UTI	Unidade de terapia intensiva
V/Q	Relação ventilação/perfusão
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VIF	Fator de inflação da variância
VM	Ventilação mecânica invasiva
Vmin	Volume minuto
VO_2	Consumo de oxigênio

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	19
2	INTRODUÇÃO	21
2.1	DEFINIÇÃO	22
2.2	SISTEMAS DE OXIGENOTERAPIA	23
2.2.1	Sistemas de baixo fluxo	23
2.2.1.1	Cânula nasal	23
2.2.1.2	Máscaras Faciais Simples	25
2.2.1.2	Máscaras com reservatório	26
2.2.2	Sistemas de alto fluxo	29
2.2.2.1	Máscara de Venturi de Mistura de Jato	29
2.2.2.2	Oxigenoterapia nasal de alto fluxo	30
2.2.2.3	Ventiladores mecânicos	30
2.3	HEMATOSE, TRANSPORTE DE O ₂ e CONSUMO DE O ₂	30
2.4	HIPÓXIA E HIPOXEMIA	37
2.5	HIPEROXEMIA E TOXICIDADE DO OXIGÊNIO	43
2.6	INDICAÇÃO E METAS.....	50
3	JUSTIFICATIVA	52
3.1	PERGUNTA DE PESQUISA	53
4	OBJETIVOS	54
4.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	54
4.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	54
5	MATERIAIS E MÉTODOS	55
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	55
5.2	SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	55

5.3	COLETA DE DADOS	56
5.4	DESFECHOS	57
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	57
5.6	ASPECTOS ÉTICOS	58
	REFERÊNCIAS	60
6	RESULTADOS	69
6.1	ARTIGO – HYPEROXEMIA ON NON-SURGICAL CRITICALLY ILL PATIENTS: INCIDENCE, RELATED FACTORS AND ASSOCIATION WITH HOSPITAL MORTALITY.....	69
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	105
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE	106

1 APRESENTAÇÃO

É com grande alegria que finalizo mais uma etapa da minha vida acadêmica. Passar no processo seletivo da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) foi uma conquista muito significativa para mim. Ter contato com outros profissionais de saúde de diversas especialidades me fez crescer profissionalmente e pessoalmente.

Encerrar esse ciclo foi uma vitória pessoal em meio a uma pandemia e todos os seus impactos, principalmente na saúde mental. Foi desafiador para mim, chegar até aqui. A ideia era finalizar o mestrado em 2020, porém diante das circunstâncias foi preciso adiar a linha de chegada.

O plano inicial era pesquisar sobre lesão renal aguda nos pacientes críticos, porém no decorrer das aulas vimos que precisávamos encontrar um tema mais específico, foi então que partimos para pesquisar a relação da lesão renal e a ventilação mecânica, mas conforme os dados eram coletados vimos que o estudo não fecharia com o objetivo inicial. Assim, mudamos novamente de tema.

A escolha do novo tema foi uma sugestão do Dr. Fábio Amorim que já pesquisava bastante sobre o tema. Achei interessante e começamos a pesquisa. Essa experiência me oportunizou aprender mais a fundo sobre uma ferramenta muito utilizada dentro do cenário da terapia intensiva, onde trabalho.

Atualmente, trabalho no Hospital Santa Luzia no setor de terapia intensiva onde o oxigênio oferecido ao paciente é manipulado por toda a equipe, e pesquisar sobre esse tema me fez encarar a oferta de oxigênio de forma diferente e mais sensata.

A experiência foi muito significativa para esse meu momento de vida e com certeza me deixou ainda mais curiosa para conhecer quais seriam as contribuições do estudo na prática clínica.

2 INTRODUÇÃO

A oxigenoterapia se refere à utilização terapêutica de oxigênio em maiores concentrações, quando comparado ao ar ambiente, para atender as necessidades do organismo. É um recurso terapêutico amplamente discutido². Seu uso se baseia na reversão ou prevenção da hipoxemia de modo a manter um transporte de oxigênio adequado aos tecidos para a respiração celular aeróbia com geração de adenosina trifosfato (ATP) para manutenção do metabolismo celular (Pirez et al., 2020; Pinheiro et al., 2015).

A molécula de oxigênio foi descrita pela primeira vez a partir dos experimentos de Joseph Priestley, Carl Wilhelm Scheele e Antoine Laurent Lavoisier na década de 1770, sendo reconhecido inicialmente como um elemento químico caracterizado por seu papel na combustão e na corrosão. Atualmente, sabe-se que o oxigênio é o segundo elemento químico mais comum da atmosfera terrestre, sendo que Antoine Laurent Lavoisier também foi o primeiro a determinar experimentalmente sua concentração no ar ambiente de aproximadamente 21% (Nakane, 2020).

Em 1886, ocorreu o primeiro relato do uso de oxigênio como terapia por George Emanuel Holtzapple para o tratamento de um caso de pneumonia (Shultz et al., 2015). Desde então, a oxigenoterapia tornou-se um dos pilares do tratamento da insuficiência respiratória aguda, tendo em vista que a hipoxemia é o principal fator que pode levar ao óbito nessa condição, sendo uma das terapias mais utilizadas no ambiente hospitalar (Shultz et al., 2015; Mikkelsen ME et al., 2012).

Pelo receio das consequências da hipoxemia e o oxigênio ser facilmente disponível no ambiente hospitalar, há uma tendência ao uso liberal da oxigenoterapia com menor atenção às consequências da hiperoxemia. Esse fato, além de

representar um gasto inadequado para o sistema de saúde, também pode levar diretamente a lesão pulmonar, geração de espécies reativas tóxicas do oxigênio (ERTO) e outras condições adversas (Nakane, 2020; Shultz et al., 2015; Mikkelsen ME et al., 2012; Bitterman, 2009; Angus, 2020; Helmerhorst et al, 2015b; Wemple & Benditt, 2015). Vale salientar que é comum profissionais de saúde considerarem a oxigenoterapia isenta de risco e de uso seguro mesmo na ausência de hipoxemia (Nakane, 2020; Asfar et al., 2017; Kelly et al., 2018). Porém, diversos estudos têm mostrado associação entre hiperoxemia e piores desfechos em várias condições clínicas, incluindo aumento de mortalidade (Nakane, 2020; Asfar et al., 2017; Kelly et al., 2018; Kelly & Maden, 2015; Helmerhorst et al., 2015a; Helmerhorst et al., 2017; Llitjos et al., 2016; Roberts et al., 2018; Roberts et al., 2018; Patel et al., 2018).

2.1 DEFINIÇÃO

A oxigenoterapia refere-se a oferta de oxigênio acima da disponibilizada no ar ambiente, seja pela suplementação de O_2 no gás inspirado, levando a oferta de uma fração inspiratória de oxigênio (FiO_2) superior a 21% (oxigenoterapia normobárica) ou pelo uso de câmaras hiperbáricas (oxigenoterapia hiperbárica). A oxigenoterapia normobárica pode ser realizada por meio de sistemas de baixo fluxo (como cateter nasal), sistemas de alto fluxo (como máscara de Venturi e cateter nasal de alto fluxo) ou ventiladores mecânicos, dependendo da gravidade da hipoxemia e da insuficiência respiratória (Pirez et al., 2020; Bitterman, 2009; Wemple & Benditt, 2015; Ersoy & Topeli, 2016).

Sendo uma droga, o oxigênio possui ações bioquímicas e fisiológicas específicas, um intervalo de doses efetivas e efeitos tóxicos em doses elevadas

(Nakane, 2020; Bitterman, 2009). Dessa forma, como qualquer fármaco, a oxigenoterapia deve ser realizada de forma judiciosa levando em conta seus potenciais benefícios, custo econômico e risco de toxicidade. Sua principal indicação é a reversão da hipóxia tecidual, também sendo usada em muitas ocasiões para sua prevenção, corrigindo e evitando a hipoxemia (Nakane, 2020; Bitterman, 2009; Wemple & Benditt, 2015; Ersoy & Topeli, 2016).

Outras condições que o O₂ pode ser aplicado são os tratamentos da doença descompressiva, embolia gasosa e os envenenamentos por monóxido de carbono e cianeto (Helmerhorst et al., 2015b; Araújo & Amorim, 2019).

2.2 SISTEMAS DE OXIGENOTERAPIA

2.2.1 Sistemas de Baixo Fluxo

2.2.1.1. Cânula nasal

As cânulas nasais são os dispositivos mais utilizados para administrar oxigenoterapia. São facilmente toleradas, não impedem comer, falar e tossir. Seu custo baixo é uma vantagem. No entanto, a FiO₂ fornecida não é constante, sendo parte do volume corrente fornecido pelo fluxo de O₂ puro e o restante pelo ar ambiente Figura 1 (Wemple & Benditt, 2015; Ersoy & Topeli, 2016; Goldwasser & Holanda, 2016; Amorim et al., 2021).

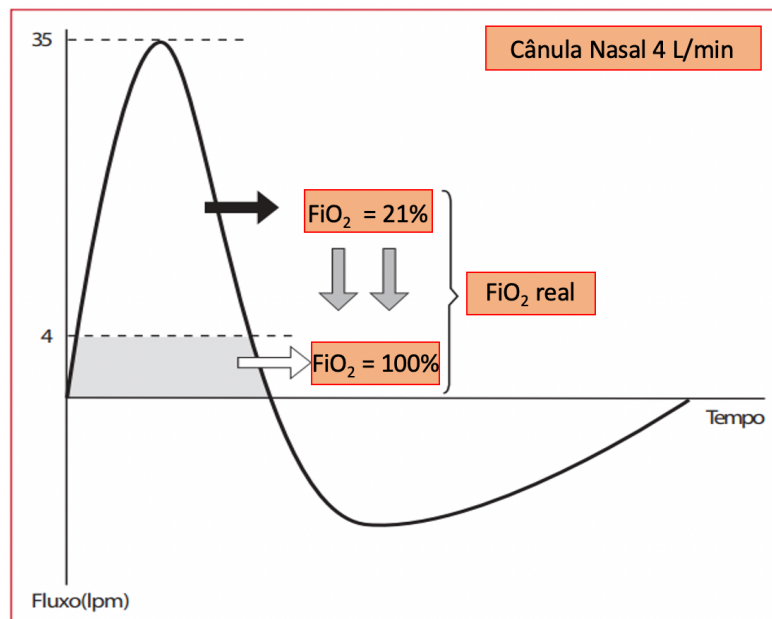


Figura 1. A oxigenoterapia sob cateter nasal e diluição do volume corrente com o ar ambiente. O fluxo baixo de O₂ (4L/min), abaixo do fluxo inspiratório do paciente (geralmente, entre 30 e 40 L/min em condições normais), leva a diluição da mistura do gás ofertado com o ar ambiente.

Fonte: Masclans & Roca (2012) e Amorim et al. (2021).

De um modo geral, estima-se que cada aumento de 1 L/min no fluxo de O₂ eleva a FiO₂ em 4%. Porém, a FiO₂ varia de acordo com o volume minuto, o volume corrente, a frequência respiratória e a anatomia do trato respiratório superior do paciente. De fato, como a ventilação espontânea é caracterizada por volumes correntes, frequências respiratórias e volumes minuto variáveis, não é possível estabelecer com precisão a FiO₂ real que está sendo fornecida em cada ciclo ventilatório, Tabela 1 (Wemple & Benditt, 2015; Ersoy & Topeli, 2016; Goldwasser & Holanda, 2016; Amorim et al., 2021).

Tabela 1. Fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de acordo com o volume minuto em um paciente recebendo O₂ a 2 L/min sob cânula nasal

	Vmin: 10 L/min e O ₂ = 2 L/min (CN)	Vmin: 40 L/min e O ₂ = 2 L/min (CN)
FiO ₂ pela estimativa padrão	29%	29%
FiO ₂ administrada	37%	25%
Comentário	FIO ₂ 100% = 2 L/min FiO ₂ 21% = 8 L/min $[(2 \times 1,00) + (8 \times 0,21)] / 10 = 0,37$	FIO ₂ 100% = 2 L/min FiO ₂ 21% = 38 L/min $[(2 \times 1,00) + (38 \times 0,21)] / 40 = 0,25$

CN: cateter nasal; Vmin: volume minuto (frequência respiratória x volume corrente);

FiO₂: fração inspirada de oxigênio.

Fonte: Ersoy & Topely (2016) e Amorim et al. (2021).

A oxigenoterapia sob cânula nasal pode ser fornecida a taxas de fluxo de 1 a 6 L/min, ofertando teoricamente FiO₂ de 24% até 44%. Porém, geralmente, não se consegue obter FiO₂ em valores acima de 40% na prática clínica. Ademais, como efeito adverso, pode ocorrer ressecamento de mucosas, especialmente quando utilizados fluxos superiores a 4 L/min (Wemple & Benditt, 2015; Ersoy & Topeli, 2016; Goldwasser & Holanda, 2016).

2.2.1.2. Máscaras Faciais Simples

As máscaras faciais simples permitem a administração de FiO₂ que pode chegar a 50 a 60%, podendo ser usada em pacientes com respiração bucal. Como

parte do volume corrente é fornecido pelo ar ambiente, de forma semelhante a cânula nasal, a FiO_2 é afetada por mudanças no volume minuto, não sendo possível definir com precisão a FiO_2 que está sendo ofertada. Durante a oxigenoterapia sob máscaras faciais simples, a taxa de fluxo deve ser ajustada no mínimo em 5 L/min (Wemple & Benditt, 2015; Ersoy & Topeli, 2016; Goldwasser & Holanda, 2016).

Ainda, em relação às máscaras faciais, era comum o uso de máscaras do tipo tenda anteriormente, porém elas atualmente têm sido preteridas por outros dispositivos como máscaras de Venturi (Amorim et al., 2021).

2.2.1.2. Máscaras com reservatório

As máscaras com reservatório são semelhantes às máscaras faciais simples, porém é acrescido um sistema com bolsa reservatória (de 600 a 800 mL). No uso dessas máscaras, são aplicados fluxos de O_2 de 8 a 15 L/min para garantir que pelo menos metade da bolsa reservatória permaneça cheia. A depender da presença de válvulas unidirecionais no sistema que separem o ar inspirado, o ar expirado e o ar ambiente, elas podem ser classificadas como de reinalação parcial ou não reinalantes (Wemple & Benditt, 2015; Ersoy & Topeli, 2016; Goldwasser & Holanda, 2016).

Na máscara de reinalação parcial, aproximadamente um terço do volume corrente é exalado para o interior da bolsa reservatória. Como essa porção do volume corrente é procedente predominantemente do ar que estava no espaço morto anatômico, sua composição é semelhante à do ar ambiente, possuindo baixa concentração de CO_2 . Dessa forma, a bolsa reservatória é insuflada por essa porção do ar que foi expirada e pelo fluxo contínuo de O_2 a 100%. O restante do volume corrente é exalado pelos orifícios laterais e bordas da máscara. Semelhante às

cânulas nasais e às máscaras faciais simples, a FiO_2 não pode ser determinada de forma precisa, podendo atingir valores de 80-90%. Já, na máscara não-reinalante, há uma válvula unidirecional que evita que qualquer porção do ar exalado entre na bolsa reservatória, permitindo apenas o fluxo de gás a partir da bolsa reservatória para o paciente na inspiração. Da mesma forma, válvulas unidirecionais nos orifícios laterais não permitem a inalação de ar ambiente durante a inspiração. Dessa forma, essas máscaras quando muito bem ajustadas, podem ofertar FiO_2 próxima a 100%. Porém, com as máscaras disponíveis atualmente, geralmente a FiO_2 real que se consegue ofertar é de 80-95%, podendo esse valor ser até menor em pacientes que estejam ventilados com volume minuto muito elevado, Figura 2 (Wemple & Benditt, 2015; Ersoy & Topeli, 2016).

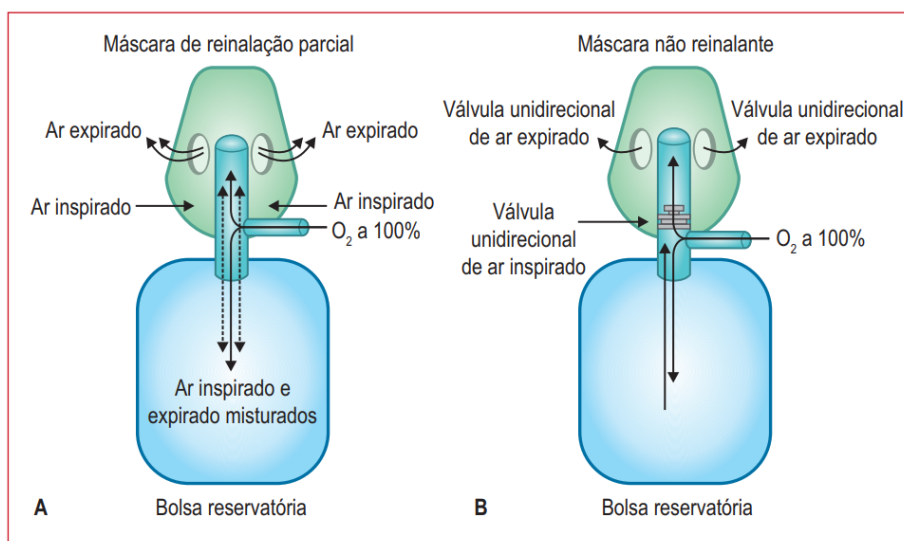


Figura 2. Máscaras com sistema de bolsa reservatória. A. Máscara facial de reinalação parcial. B. Máscara facial de não reinalação.

Fonte: Wemple & Benditt (2015) e Amorim et al. (2021).

A Tabela 2 mostra o valor aproximado da FiO_2 de acordo com o fluxo de O_2 ofertado nos dispositivos de oxigenoterapia de baixo fluxo (Wemple & Benditt, 2015; Amorim et al., 2021).

Tabela 2. Dispositivos de oxigenoterapia de baixo fluxo e valor aproximado da fração inspiratória de oxigênio ofertada (FiO_2)

Sistema	Fluxo de O_2 (L/min)	FiO_2 (%)
Cânula nasal	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
	5	40
	6	44
Máscara facial simples	5-6	40
	6-7	50
	7-8	60
Máscara de reinalação parcial	6	60
	7	70
	8	80
	9	80-90
	10	80-90
Máscara não-reinalante	4-10	60-100

Fonte: Wemple & Benditt (2015) e Amorim et al. (2021).

2.2.2. Sistemas de Alto Fluxo

2.2.2.1. Máscara de Venturi de Mistura de Jato

Os dispositivos denominados como máscara de Venturi consistem na máscara propriamente dita, um orifício de jato e janelas de arrasto. É baseada no princípio físico de Bernoulli do aprisionamento de ar, na qual o fluxo de O_2 a 100% administrado sob pressão através de um orifício pequeno leva a aumento da sua velocidade, gerando um jato que arrasta com ele uma quantidade gás do ar ambiente que pode ser definida de acordo com o dispositivo utilizado (tamanho do orifício e das janelas de arrasto) e o fluxo de oxigênio. Desse modo, a FiO_2 que está sendo administrada ao paciente pode ser calculada de forma mais precisa que nos dispositivos de baixo fluxo, Figura 3 (Wemple & Benditt, 2015; Ersoy & Topeli, 2016; Goldwasser & Holanda, 2016).

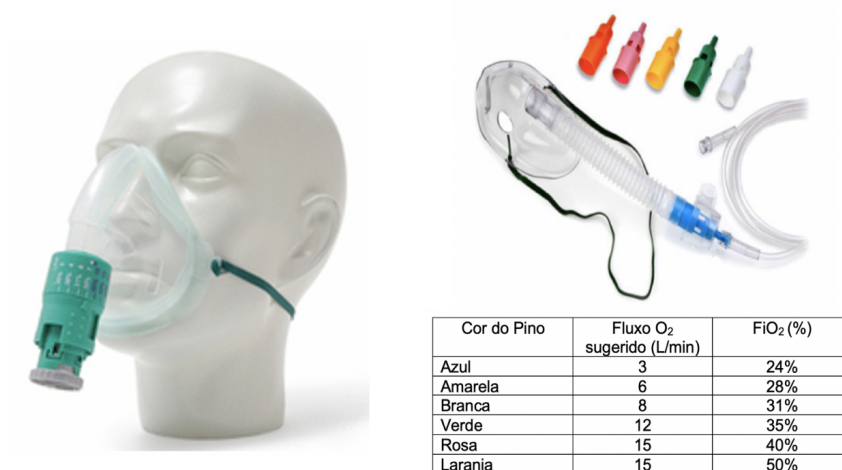


Figura 3. Tipos de Máscaras de Venturi

Fonte: Ersoy & Topely (2016), Nery B (2019) e Amorim et al. (2021).

2.2.2.2 Oxigenoterapia nasal de alto fluxo

Mais recentemente, tem sido popularizado o uso de aparelhos que permitem a administração de oxigenoterapia nasal sob alto fluxo, que possibilita a oferta de uma mistura de gás condicionada (umidificada e aquecida) sob fluxo geralmente de 40 a 60 L/min) e com FiO_2 de até 100%. O custo elevado dos cateteres nasais específicos para uso nestes aparelhos é uma desvantagem (Masclans & Roca, 2012; Amorim & Rodrigues, 2019; Amorim et al., 2021).

2.2.2.3 Ventiladores Mecânicos

Nos ventiladores mecânicos, a FiO_2 que está sendo administrada pode ser ajustada por meio de válvulas proporcionais, que permitem o controle da mistura de oxigênio e ar comprimido de acordo com o ajuste realizado pelo operador (Bonassa, 2016; Barbas et al., 2016).

2.3 HEMATOSE, TRANSPORTE DE O_2 e CONSUMO DE O_2

Níveis adequados de O_2 no sangue arterial são essenciais para manutenção da respiração celular e geração de energia na forma de ATP. Para que isso ocorra, é necessário o correto funcionamento de diferentes componentes do sistema respiratório, do transporte de O_2 para os tecidos e da extração de O_2 pelos tecidos (Pirez et al., 2020; Pinheiro et al., 2015; Wemple & Benditt, 2015; Isola, 2016).

No pulmão, para que ocorra a troca gasosa ao nível do interstício alvéolo-capilar, são importantes três processos: a ventilação alveolar, a difusão e a

adequação entre a ventilação alveolar e a perfusão. A ventilação alveolar é a quantidade de ar que entra e sai dos alvéolos pulmonares a cada minuto, sendo o processo responsável pela condução de O_2 e retirada de CO_2 dos alvéolos. A difusão consiste no processo de difusão dos gases através da membrana alvéolo-capilar, isto é, a passagem de O_2 e CO_2 decorrente das diferenças das pressões parciais desses gases no interior dos alvéolos e no sangue venoso do capilar pulmonar. A terceira etapa concerne a adequação entre a ventilação e a perfusão (V/Q), isto é, que as áreas ventiladas estejam perfundidas de forma adequada, assim como áreas perfundidas também estejam adequadamente ventiladas, Figura 4 (Pirez et al., 2020; Pinheiro et al., 2015; Silverthorn, 2016; Amorim et al., 2019).

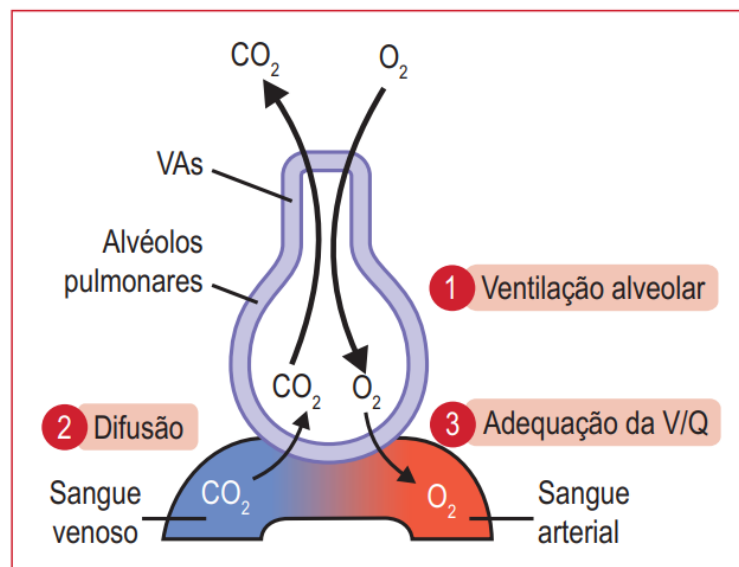


Figura 4. Ventilação alveolar, difusão e adequação entre a ventilação alveolar e a perfusão. V/Q : Relação Ventilação/Perfusão.

Fonte: Silverthorn (2016), Amorim et al. (2019) e Amorim et al. (2021).

O ar ambiente é composto principalmente por nitrogênio (78%) e oxigênio (21%), sendo a soma dos outros gases como CO₂ e vapor d'água correspondente a aproximadamente 1% dessa composição. O ar inspirado até participar das trocas gasosas sofre alterações como sua umidificação nas vias aéreas e com acréscimo de CO₂. Dessa forma, no ar ambiente ao nível do mar, onde a pressão barométrica é de 760 mmHg, a pressão de oxigênio corresponde a aproximadamente 160 mmHg (21% de 760 mmHg). A pressão de O₂ nos alvéolos, após umidificação nas vias aéreas com adição de vapor d'água (47 mmHg) e adição de gás carbônico, é de aproximadamente 102 mmHg (Wemple & Benditt, 2015; Silverthorn (2016; Isola, 2016). Em grandes altitudes, como a pressão barométrica é menor que ao nível do mar, a pressão de O₂ no ar ambiente também será menor. Por exemplo, em La Paz, Bolívia, onde a pressão barométrica é de 520 mmHg (comparada a 760 mmHg ao nível do mar), a pressão de O₂ no ar ambiente é de 110 mmHg (comparada a 160 mmHg ao nível do mar) e a PAO₂ de 65 mmHg (comparada a 102 mmHg ao nível do mar) (Wemple & Benditt, 2015; Silverthorn (2016; Isola, 2016). Nesse aspecto, um parâmetro que pode ser utilizado para avaliar a eficácia da troca gasosa pela membrana alvéolo-capilar é a diferença alvéolo-arterial de O₂ (P(A-a)O₂), que corresponde à diferença das pressões parciais alveolar e arterial de O₂ ($P(A-a)O_2 = PAO_2 - PaO_2$), cujo valor normal é abaixo de 15 mmHg em condições normais quando se respira ar ambiente (FiO₂ = 21%). Havendo distúrbio da membrana alvéolo-capilar que comprometa a troca gasosa por alteração da difusão do O₂ ou alteração da V/Q, a P(A-a)O₂ se encontra aumentada. Dessa forma, se há redução da PaO₂ e a P(A-a)O₂ está normal, pode-se inferir que a hipoxemia seja decorrente da menor pressão de O₂ no ar alveolar por hipoventilação. Já, a P(A-a)O₂ elevada indica comprometimento da troca de O₂ através membrana alvéolo capilar. Porém, a variação dos limites de normalidade da P(A-a)O₂ de acordo

com a FiO_2 dificulta a monitorização rotineira dessa variável na prática clínica, Figura 5 (Wemple & Benditt, 2015; Amorim et al. 2021).

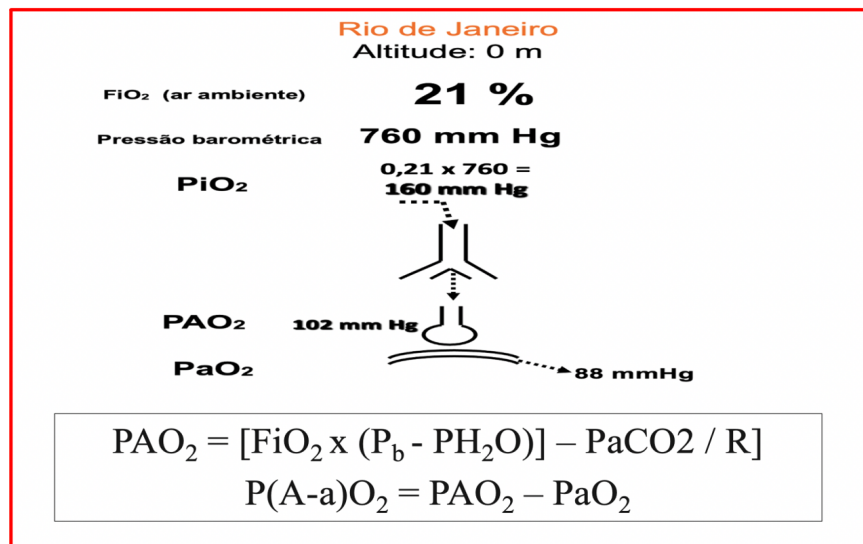


Figura 5. Pressão de O_2 no gás alveolar e diferença alvéolo arterial de O_2 . FiO_2 = fração inspirada de O_2 , PAO_2 = Pressão de O_2 no gás alveolar, PaO_2 = pressão de O_2 no sangue arterial, P_b = pressão barométrica, $PaCO_2$ = pressão de gás carbônico no sangue arterial, R = quociente respiratório (igual a 0,8 em situações normais).

Fonte: Associação de Medicina Intensiva Brasileira (2021) e Amorim et al. (2021).

Após a difusão, a maior parte do O_2 é transportada ligada à hemoglobina, que pode ser avaliada pela saturação de oxigênio no sangue arterial (SaO_2), enquanto apenas muito pouco é transportado dissolvido no plasma. O transporte de O_2 (DO_2) é o produto do total de conteúdo de O_2 no sangue arterial (CaO_2) multiplicado pelo débito cardíaco (DC), Figura 6 (Wemple & Benditt, 2015; Silverthorn (2016; Isola, 2016).

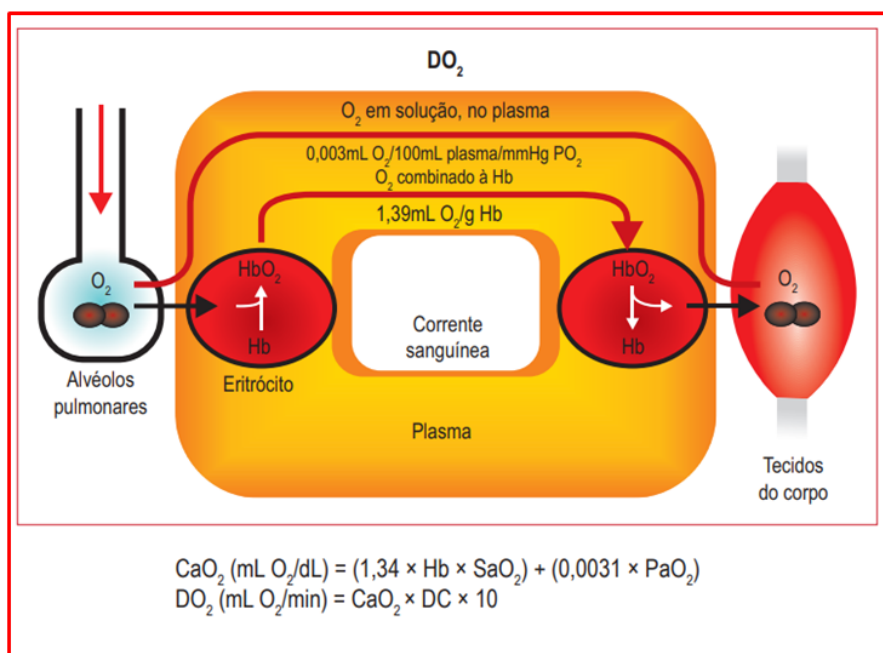


Figura 6. Conteúdo arterial de O₂ e Transporte de O₂. CaO₂: conteúdo arterial de O₂, DO₂: transporte de O₂, Hb: hemoglobina, HbO₂: oxihemoglobina, PaO₂: pressão de O₂ no sangue arterial, SaO₂: saturação de hemoglobina no sangue arterial.

Fonte: Isola (2016) e Amorim et al. (2021).

Com aumento da FiO₂, a hemoglobina pode encontrar-se completamente saturada com O₂ (SaO₂ = 100%). A partir desse momento, qualquer incremento na quantidade ofertada de O₂, mesmo que se aumente a PaO₂, terá repercussão praticamente insignificante no DO₂ para os tecidos, que é o objetivo final da oxigenoterapia, Figura 7 (Wemple & Benditt, 2015; Goldwasser & Holanda, 2016; Silverthorn, 2016; Isola, 2016).

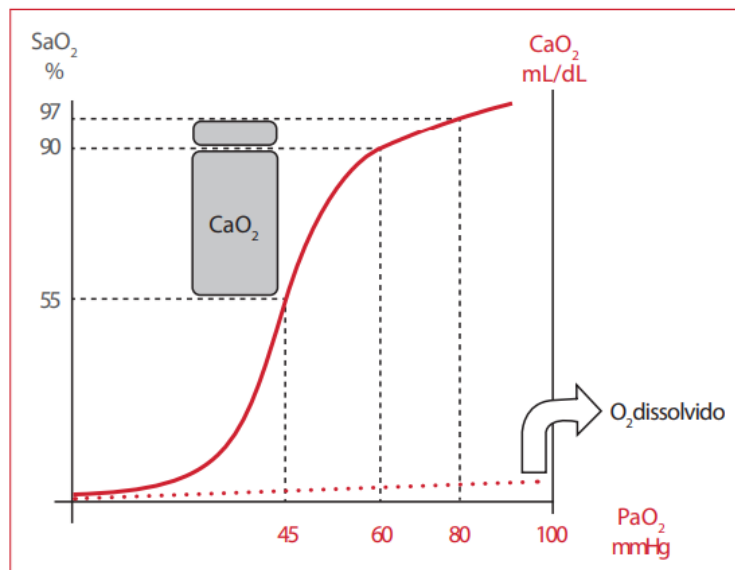


Figura 7. Influência da pressão de O₂ no sangue arterial (PaO₂), saturação de O₂ no sangue arterial (SaO₂) e curva da dissociação da hemoglobina no conteúdo arterial de O₂ (CaO₂).

Fonte: Godwasser & Holanda (2016) e Amorim et al. (2021).

Uma porção do O₂ que chega nos tecidos é extraída para ser utilizada pelas células na fosforilação oxidativa. Dessa forma, o consumo de O₂ (VO₂) pode ser calculado pelo produto da multiplicação do débito cardíaco pela diferença entre o conteúdo de O₂ disponibilizado aos tecidos, isto é, a CaO₂, e o conteúdo de O₂ não utilizado pelos tecidos que retorna no sangue venoso, isto é, o conteúdo de O₂ no sangue venoso misto (SvO₂), conforme a fórmula abaixo (Wemple & Benditt, 2015; Goldwasser & Holanda, 2016; Silverthorn, 2016; Isola, 2016).

$$VO_2 \text{ (mL O}_2\text{/min)} = (CaO_2 - CvO_2) \times DC \times 10$$

A taxa de extração de O₂ (TEO₂) pode ser determinada pela divisão entre o O₂ consumido e O₂ ofertado, isto é, entre o VO₂ e o DO₂, conforme a fórmula abaixo (Wemple & Benditt, 2015; Goldwasser & Holanda, 2016; Silverthorn, 2016; Isola, 2016).

$$TEO_2 = VO_2 / DO_2$$

Em condições normais, somente uma pequena porção do O₂ que foi inspirado é capaz de atingir as mitocôndrias e ser disponibilizado para a fosforilação oxidativa. Nesse aspecto, as células requerem uma pressão de O₂ intracelular de 1 a 3 mmHg para o metabolismo por via aeróbia, Figura 8 (Araújo & Amorim, 2019; Silverthorn, 2016).

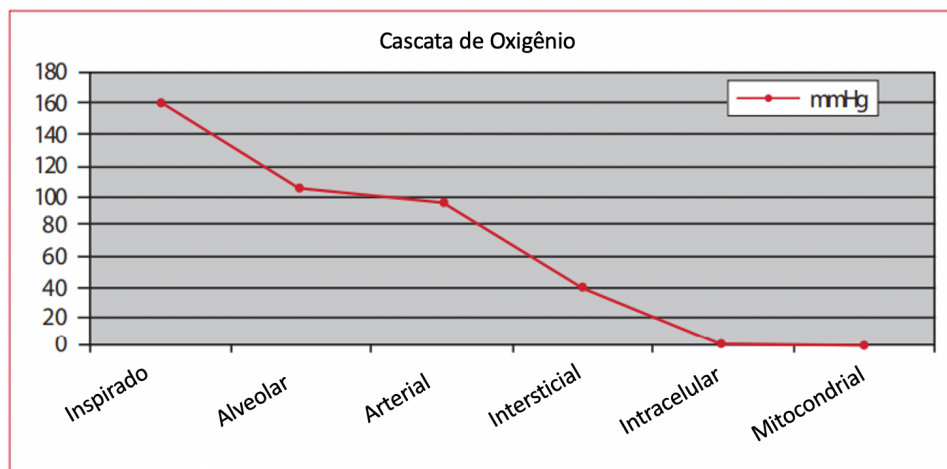


Figura 8. Pressões parciais de oxigênio ao longo da cadeia de suprimento até os tecidos em um indivíduo ao inspirar ar ambiente ao nível do mar.

Fonte: Edwards (2010), Araújo & Amorim (2019) e Amorim et al. (2021).

Finalmente, vale salientar que, como o transporte de O₂ é realizado essencialmente ligado a hemoglobina, a SaO₂ é uma medida que avalia melhor o

fornecimento de O_2 aos tecidos, isto é, o DO_2 , enquanto a PaO_2 é utilizada para avaliar a troca gasosa, especialmente por meio de sua relação com a FiO_2 (Relação PaO_2/FiO_2). Ademais, a SvO_2 pode ser utilizada para avaliar a adequação do consumo de O_2 (Wemple & Benditt, 2015; Goldwasser & Holanda, 2016; Isola, 2016).

2.4 HIPÓXIA E HIPOXEMIA

Hipóxia pode ser definida como uma condição em que todo o organismo (hipóxia sistêmica) ou alguma região do corpo (hipóxia regional) não consegue utilizar O_2 de forma eficiente para realização da fosforilação oxidativa a nível mitocondrial para produção de ATP. É diferente de hipoxemia que se refere especificamente a PaO_2 abaixo dos níveis normais, que se reflete na queda da SaO_2 , e oferta inadequada de O_2 aos tecidos pelo CaO_2 baixo (Nakane, 2020; Wemple & Benditt, 2015).

Observando a fórmula do DO_2 apresentada anteriormente, o transporte inadequado de O_2 pode estar relacionado a três categorias: débito cardíaco baixo (por exemplo, choque cardiogênico), concentrações baixas de hemoglobina (anemia) e SaO_2 baixa. A oxigenoterapia somente é capaz de atuar na hipoxemia arterial. Para outras condições, terapias mais específicas são necessárias como uso de drogas vasoativas e administração de fluídos para reverter o choque circulatório e transfusão de concentrados de hemácias em casos de anemia (Wemple & Benditt, 2015).

É importante notar que a hipóxia tecidual pode também estar relacionada a dificuldade de utilização do O_2 pelos tecidos (hipóxia histotóxica), como na intoxicação pelo cianeto, ou demanda elevada de O_2 em estados hipermetabólicos, como na tireotoxicose. Desse modo, hipóxia não está apenas relacionada à oferta inadequada

de O_2 a nível tecidual, mas também a outros mecanismos como a capacidade de utilização do O_2 ofertado pelos tecidos e a demanda metabólica. Nesse aspecto, o organismo humano possui a capacidade de manter constante o VO_2 mesmo com a redução do DO_2 até um limite crítico (DO_2 crítico), sendo um dos mecanismos o aumento da TEO_2 . Abaixo desse ponto crítico, a VO_2 passa a ser linearmente dependente das variações da DO_2 , isto é, os tecidos não conseguem extrair mais O_2 suficiente para manter o metabolismo por via aeróbia, sendo então iniciada a via anaeróbia que é menos eficiente e se associa a produção de lactato, que pode ser um dos marcadores utilizados para avaliar a oferta inadequada ou a dificuldade de utilização de O_2 pelos tecidos, Figura 9 (Wemple & Benditt, 2015; Isola, 2016).

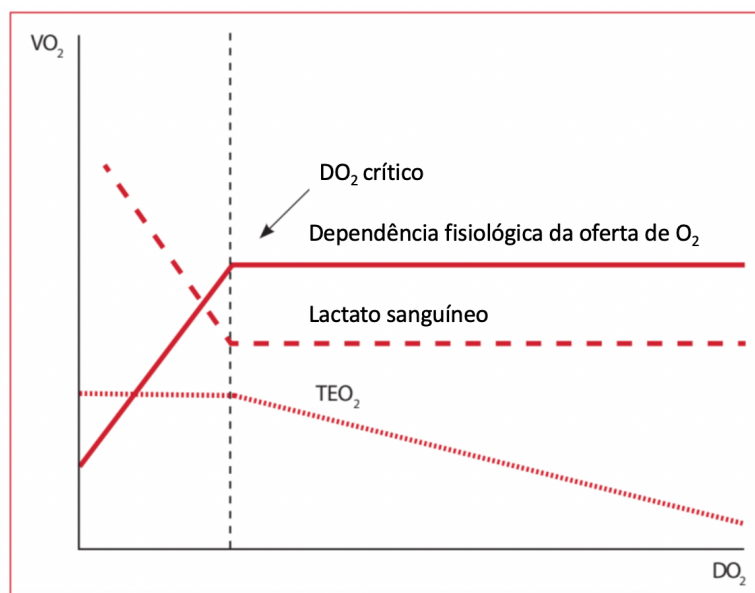


Figura 9. Dependência fisiológica da oferta de O_2 .

Fonte: Isola (2016) e Amorim et al. (2021).

Em certas situações, como o aumento da demanda de O_2 , depressão miocárdica e redução da capacidade de otimizar a TEO_2 associados a sepse, o limiar do DO_2 crítico pode apresentar alteração. Nesses casos, além do VO_2 já estar

elevado, o DO_2 crítico é desviado para valores mais elevados em relação ao DO_2 de uma condição normal (fisiológica), Figura 10 (Wemple & Benditt, 2015; Isola, 2016).

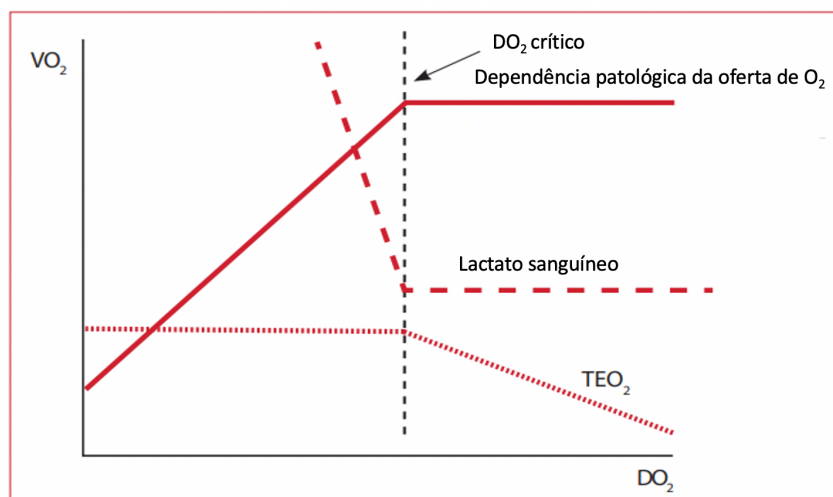


Figura 10. Dependência patológica da oferta de O_2 .

Fonte: Isola (2016) e Amorim et al. (2021).

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à hipóxia devem ser compreendidos, uma vez que a eficácia da oxigenoterapia depende do processo que levou a essa condição (Nakane, 2020; Wemple & Benditt, 2015; Ersoy, 2016). Por exemplo, a oxigenoterapia terá pouco valor em casos de hipóxia causada por anemia, pois a PaO_2 já encontra-se normal e a hemoglobina disponível com saturação de O_2 adequada. Em casos de insuficiência respiratória tipo I ou ventilatória, geralmente há reversão da hipoxemia com administração de O_2 sob FiO_2 baixas. Já, na insuficiência respiratória tipo II, na qual há predomínio de *shunt* ou efeito *shunt*, há maior dificuldade para aumentar PaO_2 mesmo com FiO_2 mais elevadas (Goldwasser & Holanda, 2016).

Os efeitos da hipoxemia são bem conhecidos, sendo o principal fator que leva a óbito na insuficiência respiratória aguda (Pinheiro et al., 2015; Pirez et al., 2020). A hipóxia tecidual determina uma série de alterações, que sendo mantida pode culminar com a morte celular. Como mencionado anteriormente, para manter as funções celulares, as células requerem uma pressão de O₂ intracelular de 1 a 3 mmHg. Na ausência do fornecimento de O₂ para as células, a glicólise anaeróbica torna-se o principal meio para obtenção de energia e, como ela é menos eficiente que a via aeróbia, não há reposição adequada do ATP consumido para manutenção do metabolismo celular, o que leva a uma série de eventos. Entre eles, a deficiência de ATP prejudica o transporte ativo de íons através da membrana celular, levando ao acúmulo de sódio e, por difusão, entrada de água no interior da célula, com consequente edema. Esse desequilíbrio ocorre também no interior das organelas com edema e desintegração das mitocôndrias, além da expansão e formação de vesículas no retículo endoplasmático. A ruptura dos lisossomos e liberação de enzimas contidas no seu interior representam os eventos finais antes da morte celular (Amorim, 2004).

As manifestações clínicas da hipoxemia são variáveis e inespecíficas, sendo influenciada também pelo período para seu desenvolvimento (agudo ou crônico). Os sinais e sintomas mais proeminentes na hipoxemia aguda são dispneia, taquipneia, arritmias cardíacas e sinais clínicos de desconforto respiratório, sendo a cianose um achado tardio (cianose central geralmente só é observada com valores de SaO₂ <85%). São ainda comuns alterações neurológicas como agitação psicomotora, confusão mental até o coma, Quadro 1 (Wemple & Benditt, 2015; Benseñor et al., 2002).

Quadro 1. Sinais e sintomas da hipoxemia aguda

Sistema	Sinais e Sintomas
Respiratório	Taquipneia, dispneia, cianose e hipertensão arterial pulmonar.
Cardiovascular	palpitação (inicial), taquicardia (inicial), aumento do débito cardíaco (inicial), hipertensão arterial sistêmica (inicial), vasodilatação da circulação sistêmica (tardia), bradiarritmias (tardia), hipertensão arterial pulmonar, angina, choque circulatório (tardia)
Neurológico	Cefaleia, confusão mental, euforia, delirium, agitação, papiledema, convulsão, sonolência e coma.
Neuromuscular	Fraqueza muscular, tremor, <i>flapping</i> ou asterixis, hiperreflexia e perda da coordenação motora.
Metabólico / Renal	Retenção de sódio e água, acidemia com hiperlactatemia e necrose tubular aguda.

Fonte: Wemple & Benditt (2015) e Amorim et al. (2021).

A hipoxemia é ainda um potente estímulo para a vasoconstrição hipóxica, possibilitando o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar e piora da resistência vascular pulmonar. Como o ventrículo direito possui dificuldade para lidar com a pós-carga aumentada relacionada à elevação da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar, pode também ocorrer disfunção do ventrículo direito, Figura 11 (Marshall et al., 1994; Costa Filho, et al., 2011; Amorim et al., 2019).

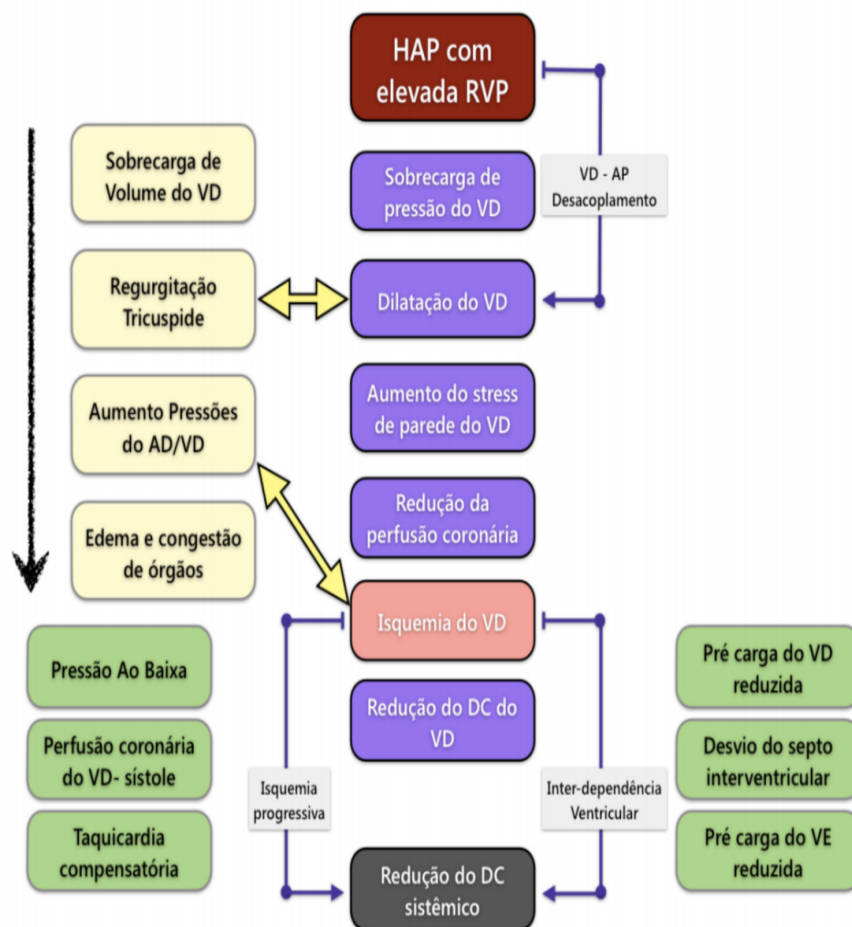


Figura 11. Fisiopatologia da disfunção do ventrículo direito associada à hipertensão arterial pulmonar. AD: átrio direito, AP: artéria pulmonar, DC: débito cardíaco, HAP: hipertensão arterial pulmonar, RVP: resistência vascular pulmonar, VD: ventrículo direito, VE: ventrículo esquerdo.

Fonte: Costa Filho et al. (2011).

2.5 HIPEROXEMIA E TOXICIDADE DO OXIGÊNIO

O principal risco da oxigenoterapia é a margem de segurança relativamente estreita que existe entre as doses eficazes e tóxicas do O₂.⁶ Pelo temor dos efeitos da hipoxemia, esta é comumente monitorada e prontamente revertida em pacientes críticos. Ao contrário, a hiperoxemia, que também possui efeitos deletérios, costuma ser negligenciada, sendo comum que pacientes recebendo oxigenoterapia para reversão ou prevenção da hipóxia permaneçam longos períodos em hiperóxia sem que ela seja identificada ou, até mesmo, tolerada pelos profissionais de saúde acreditando que ela é segura (Nakane, 2020; Helmerhorst et al., 2014; Young et al., 2015; Damiani et al., 2018).

Hiperóxia é a oferta acima do normal de oxigênio aos tecidos, estando associada a hiperoxemia, que pode ser definida pela PaO₂ acima de 100 mmHg. Porém, o ponto de corte da PaO₂ para caracterização da hiperoxemia tem sido bastante variável entre os estudos (acima de 100 a 200 mmHg), o que dificulta a interpretação dos resultados e a determinação de um limite de segurança da oxigenoterapia mais preciso (Nakane, 2020; Helmerhorst et al., 2015^a; Ersoy & Topeli, 2016).

Os efeitos adversos potencialmente associados a administração excessiva de O₂ e hiperoxemia são diversos e incluem vários mecanismos fisiopatológicos.⁴ A própria administração de O₂ em fluxos mais elevados sem a umidificação e aquecimento adequados pode levar a ressecamento das vias aéreas e prejuízo do transporte mucociliar, fato que pode ser amenizado atualmente com o uso de dispositivos de cateter nasal de alto fluxo, que já aquecem e umidificam o O₂ durante

a sua administração ao paciente (Nakane, 2020; Masclan & Roca, 2012; Amorim et al., 2019; Allardet-Servent et al., 2019).

Quadro 2. Comparação conduta de profissionais de saúde em relação à hipóxia e hiperóxia

Hipóxia	Hiperóxia
Hipoxemia é muito reconhecida por ser potencialmente fatal.	Muito frequente no ambiente hospitalar, mas pouco reconhecida.
Invariavelmente se busca evitar a hipoxemia. Oxigenoterapia é o ponto chave do tratamento da insuficiência respiratória aguda.	Efeitos tóxicos pouco reconhecidos.
Alarme de para detecção de hipoxemia é monitoramento padrão nas unidades de terapia intensiva.	Pouco monitorada, sem alarme em grande parte das unidades de terapia intensiva.

Fonte: Amorim et al. (2021).

A nível bioquímico e celular a hiperóxia pode levar aos efeitos tóxicos do oxigênio relacionados, entre outras condições, a formação de ERTOS, que incluem radicais livres do oxigênio e outros ânions instáveis e extremamente reativos por possuírem um ou mais elétrons desemparelhados (Figura 12). As reações com esses produtos podem alterar a sinalização celular, danificar lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, potencializando o processo inflamatório e levar a morte celular com a indução de necrose ou apoptose (Nakane, 2020; Amorim, 2004; Davies, 1995; Thomson & Paton, 2014).

Pacientes em estado crítico com inflamação sistêmica e choque circulatório já apresentam produção aumentada de EROTO, o que sobrecarrega o sistema antioxidante do organismo. Nesses pacientes, a oferta de O_2 em níveis acima do normal contribui para um maior desequilíbrio com agravamento do estresse oxidativo (Nakane, 2020; Davies, 1995; Thomson & Paton, 2014).

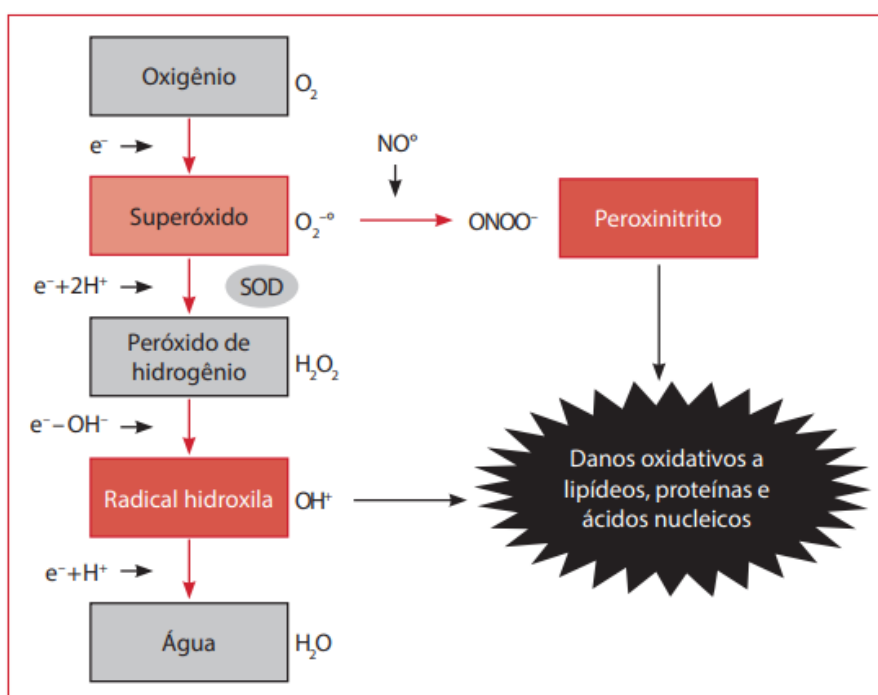


Figura 12. Formação de espécies reativas do oxigênio. No processo de redução gradual de oxigênio para água, espécies reativas tóxicas de oxigênio (ERTO) são produzidas. O radical hidroxila e o peroxinitrito são os agentes mais reativos entre essas espécies.

Fonte: Nakane (2020) e Amorim et al. (2021).

Como o pulmão se encontra diretamente exposto a oferta elevada de O₂ quando se usa FiO₂ altas, a toxicidade pulmonar do O₂ já é bem conhecida, sendo denominada de lesão pulmonar aguda induzida pela hiperóxia (HALI, do inglês *hyperoxia-induced acute lung injury*), caracterizada pela produção de ERTO, infiltração de leucócitos, redução da produção de surfactante e lesão no tecido pulmonar (Nakane, 2020; Gore et al., 2010; Wemple & Benditt, 2015). Ademais, o uso de FiO₂ elevada em unidades alveolares pouco ventiladas também pode levar a atelectasias de absorção, prejudicar o transporte mucociliar e reduzir a atividade antimicrobiana das células imunes (Pinheiro et al., 2015; Nakane, 2020; Wemple & Benditt, 2015).

A hiperoxemia apresenta efeitos fisiopatológicos no sistema cardiovascular que incluem vasoconstrição da circulação sistêmica, aumento da resistência vascular sistêmica, redução da frequência cardíaca e redução do débito cardíaco, com possibilidade de levar a queda paradoxal da oferta do O₂ aos tecidos, mesmo em uma condição de hiperoxemia (Rossi et al., 2007). Nesse aspecto, especialmente em relação à circulação coronariana, a hiperoxemia está associada a aumento da resistência vascular coronariana e redução do fluxo sanguíneo coronariano. Curiosamente, é interessante notar que a oxigenoterapia foi recomendada como rotina por muitos anos em pacientes com síndrome coronariana aguda com o intuito de prevenir a hipoxemia e isquemia miocárdica (Nakane, 2020; McNulty et al, 2005; Farquhar et al; 2009).

Atenção deve ser dada em pacientes que se recuperam de parada cardiorrespiratória, pois a administração de oxigenoterapia com FiO₂ elevada é frequente durante a ressuscitação cardiopulmonar. Porém, com a restauração da circulação, a oferta excessiva de O₂ aos tecidos tem sido associada a piora da

resposta inflamatória secundária à síndrome de isquemia-reperfusão, com piores desfechos neurológicos e maior mortalidade (Llitijs et al., 2016; Roberts et al., 2018; Patel et al., 2018). Nesse caso, as alterações que acontecem durante a hipóxia nas lesões isquêmicas e contribuem para a morte celular são, entre outras, o influxo intracelular de cálcio com contração do citoesqueleto, ativação de fosfolipases e aumento dos níveis intracelulares de hipoxantina. A metabolização da hipoxantina depende do oxigênio e, com seu fornecimento após a reversão da hipóxia, formam ERTTO, sendo esse processo amplificado quando se oferta O_2 em excesso (Llitijs et al., 2016; Amorim, 2004).

Aggarwal et al. (2019) analisando os dados de dez estudos conduzidos pela Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDSNet) mostraram que pacientes submetidos a uma maior exposição ao oxigênio, especialmente a uma FiO_2 superior a 0,5 com PaO_2 superior a 80 mmHg, apresentaram maior mortalidade do que os pacientes expostos a FiO_2 menores. Helmerhorst et al. (2017) em um estudo de coorte que incluiu 14.441 pacientes graves de três UTIs na Holanda observaram maior mortalidade em pacientes com hiperoxemia, principalmente quando grave ($PaO_2 > 200$ mmHg), sendo que o tempo de exposição à hiperoxemia também esteve associado a aumento da mortalidade mesmo quando essa exposição foi a valores de PaO_2 mais baixos (entre 120 e 200 mmHg). Em um ensaio clínico randomizado, Asfer et al. (2017) avaliaram os efeitos da hiperoxemia durante as primeiras 24 horas e a infusão de solução salina hipertônica em pacientes com choque séptico, estando a hiperoxemia associada a maior mortalidade (43% versus 35%). A revisão sistemática e metanálise Improving Oxygen Therapy in Acute-illness (IOTA), que incluiu mais de 6.000 adultos, Chu et al. (2018) observaram que a hiperoxemia foi prejudicial, sendo que pacientes tratados com estratégias liberais de oxigenoterapia apresentaram risco

aumentado mortalidade a curto e longo prazo relacionada a dose de exposição ao oxigênio. Desse modo, estratégias conservadoras quanto ao uso do O₂ ganharam força nos últimos anos, havendo um consenso de que a exposição excessiva ao oxigênio pode gerar efeitos adversos impactando os pulmões e as funções sistêmicas dos órgãos e as diretrizes mais atuais da sociedade de terapia intensiva sugerem a abordagem conservadora da oxigenoterapia (Allardet-Servent et al., 2019; Gottlieb et al., 2022; Barbas et al., 2014).

No entanto, após a publicação do estudo IOTA, três ensaios clínicos randomizados comparando as abordagens de oxigenoterapia liberal e conservadora não mostraram diferença significativa na mortalidade (ICU-ROX Investigators et al., 2020; Schjørring et al. 2021; Barrot et al., 2020) o estudo multicêntrico Intensive Care Unit Randomized Trial Comparing Two Approaches to Oxygen Therapy (ICU-ROX), que randomizou 1.000 pacientes adultos em ventilação mecânica invasiva (VM) para receber abordagem de oxigenoterapia liberal ou conservadora, não mostrou diferença significativa na mortalidade em 28 dias entre, (ICU-ROX Investigators et al., 2020) incluindo uma análise *post hoc* de pacientes com diagnóstico de sepse (Young et al., 2020). Outro estudo randomizado Handling Oxygenation Targets in the ICU (HOT-ICU), randomizou 2.928 pacientes com insuficiência respiratória aguda para receber uma estratégia de oxigenoterapia liberal (PaO₂ alvo de 90 mmHg) ou conservadora (PaO₂ alvo de 60 mmHg) também não observou diferença estatisticamente significativa entre as estratégias, incluindo a mortalidade hospitalar em 90 dias (Schjørring et al., 2021). Em uma análise post-hoc de pacientes com COVID-19 do estudo HOT-ICU, também não foi observada diferença significativa na mortalidade entre as abordagens de oxigenoterapia liberal e conservadora (Rasmussen al., 2022), assim como um estudo realizado no Brasil que avaliou a estratégia de oxigenoterapia

liberal e conservadora em pacientes com COVID-19 (Gomes et., 2022). O estudo randomizado Liberal Oxygenation versus Conservative Oxygenation in Acute Respiratory Distress Syndrome (LOCO2), que comparou uma abordagem de oxigenoterapia liberal (PaO₂ entre 90 e 105 mmHg) com uma conservadora (PaO₂ entre 55 e 70 mmHg) entre pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), também não mostrou diferença significativa entre os grupos no desfecho primário de mortalidade em 28 dias, mas, ao contrário dos estudos anteriores, observou uma mortalidade em 90 dias significativamente maior na estratégia conservadora de oxigenoterapia, possivelmente devido a uma estratégia em que os pacientes apresentavam risco elevado de exposição à hipoxemia, pois permitia uma PaO₂ de até 55 mmHg na estratégia conservadora. Ademais, este estudo foi interrompido precocemente com isquemia mesentérica ocorrendo em cinco pacientes na estratégia de oxigenoterapia conservadora e nenhum paciente na estratégia de oxigenoterapia liberal (Barrot et al., 2020). Uma revisão sistemática atualizada recente e metanálise com análise sequencial publicada em 2021, já incluindo o estudo ICU-ROX, não mostrou efeitos benéficos nem prejudiciais comparando as abordagens de oxigenoterapia liberal e conservadora (Barbateskovic et al., 2021). No entanto, outra revisão sistemática e metanálise comparando alvos de PaO₂ mais altos e mais baixos em pacientes adultos em VM observou um possível aumento da mortalidade nas estratégias de oxigenoterapia liberais (Cumpstey et al., 2023).

2.6 INDICAÇÃO E METAS

Como observado, a oxigenoterapia deve ser administrada levando em conta seus potenciais benefícios e risco de toxicidade, sendo a principal indicação reverter níveis de SaO_2 suscetíveis a ocorrência de hipóxia tecidual e manter níveis de PaO_2 satisfatórios de forma a evitar efeitos adversos da hipoxemia como a hipertensão arterial pulmonar. O uso da oxigenoterapia pode ser examinada sob duas perspectivas: seu uso em situações agudas e de longa duração ou crônicas. Em casos de hipoxemia agudos, a oxigenoterapia é necessária até que a causa subjacente seja controlada, estando indicada nos casos de hipoxemia arterial ($\text{SaO}_2 < 90\%$ e $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) (Shultz et al., 2005; Wemple & Benditt, 2015; Ersoy & Topeli, 2016). Em pacientes críticos agudos, podem ser usar valores de $\text{PaO}_2 < 92\%$ e $\text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$ para maior segurança quanto a ocorrência de hipoxemia tecidual (Barbas et al., 2014). Outras condições nas quais a oxigenoterapia pode ser aplicada são tratamento da doença descompressiva, embolia gasosa, pneumotórax (questionável) e os envenenamentos por monóxido de carbono e/ou cianeto (Wemple & Benditt, 2015; Araújo & Amorim, 2019).

Embora ainda, de um modo geral, pode-se sugerir como uma meta segura a manutenção de SaO_2 entre 92 e 96% e PaO_2 entre de 65 e 80 mmHg (Barbas et al., 2014).

Embora permaneça a questão se a hiperoxemia pode levar ao aumento da mortalidade e não exista um limite preciso de segurança da oxigenoterapia pela grande variabilidade de metodologia dos estudos, há um consenso de que a exposição excessiva ao oxigênio pode gerar efeitos adversos que afetam os pulmões e as funções sistêmicas dos órgãos, além de representar um gasto desnecessário de

um recurso vital e onerar o sistema de saúde, podendo ainda esse ter sido um dos fatores que contribuíram para a escassez da disponibilidade de oxigeterapia durante a pandemia de COVID-19, como observado em alguns hospitais e cidades do Brasil (Gomes et al., 2022; Chatburn & Branson,2022).

3. JUSTIFICATIVA

A oxigenoterapia se constitui um pilar do tratamento da insuficiência respiratória aguda, uma vez que a hipoxemia é uma das principais causas potenciais de morte nessa condição e uma das principais intervenções utilizadas em UTI e hospitais, muitas vezes em taxas superiores às necessárias (Shultz, S.M. & Hartmann, 2005; Bitterman, 2009; de Graaff et al, 2011; Helmerhorst et al., 2014). Porém, como qualquer droga, o oxigênio deve ser utilizado de forma criteriosa, considerando seus potenciais benefícios, custo econômico e risco de toxicidade (Bitterman, 2009; Nakane, 2020).

Ao contrário da hipoxemia, a hiperoxemia, que também tem efeitos deletérios, costuma ser negligenciada. É comum que os pacientes no ambiente hospitalar permaneçam por longos períodos em hiperoxemia sem ela seja identificada ou até mesmo seja tolerada pelos profissionais de saúde por acreditarem que seja segura (Helmerhorst et al., 2014, Nakane, 2020; Young et al., 2020). Porém, os efeitos adversos potenciais da hiperoxemia e da administração excessiva de oxigênio são diversos e incluem vários mecanismos fisiopatológicos,⁶ que incluem o ressecamento das vias aéreas e comprometimento do transporte mucociliar com aumentando o risco de infecções, a HALI, atelectasias de absorção, formação de ERTD, e vasoconstrição da circulação sistêmica (Nakane, 2020; Allardet-Servent et al., 2019; Rossi et al. 2007; Helmerhorst et al., 2015b).

Ademais, apesar do impacto deletério da hiperoxemia ter sido demonstrado em diversas condições clínicas, como choque séptico, infarto do miocárdio agudo, acidente vascular encefálico isquêmico, hemorragia subaracnóidea e lesão de reperfusão após parada cardiorrespiratória, ainda há resultados conflitantes quanto à associação entre hiperoxemia e mortalidade nos pacientes críticos gerais

(Damiani et al., 2014; Chu et al., 2018; Sutton et al., 2014; Ricon et al., 2014; Girardis et al., 2016; Helmerhorst et al., 2015a; ICU-ROX Investigators et al, 2020; Asfar et al., 2017; Helmerhorst et al., 2017; Llitjos, 2016; Roberts et al., 2018; Patel et al., 2018; Schjørring et al., 2021; Gomes et al., 2022; Barrot et al., 2020).

Dessa forma, considerando a crescente evidência de que a hiperoxemia pode levar a efeitos adversos significativos e os resultados conflitantes dos estudos relacionados ao impacto da hiperoxemia nos desfechos de pacientes críticos agudos, torna-se importante avaliar a incidência de hiperoxemia na admissão na UTI e sua associação com desfechos, como a mortalidade, e os fatores associados a essa condição.

3.1 PERGUNTA DE PESQUISA

Qual a incidência de hiperoxemia na admissão na UTI em pacientes críticos agudos clínicos, seus fatores associados e sua associação com desfechos clínicos, como a mortalidade hospitalar?

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar a incidência de hiperoxemia na admissão na unidade de terapia intensiva e sua associação com a mortalidade hospitalar em pacientes críticos agudos clínicos.

4.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar os fatores associados a hiperoxemia na admissão na unidade de terapia intensiva.
- Avaliar a associação da hiperoxemia na admissão na unidade de terapia intensiva com desenvolvimento de lesão renal aguda e a necessidade de ventilação mecânica invasiva, vasopressores e terapia de substituição renal durante a internação na UTI.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo que incluiu consecutivamente todos os pacientes com 18 anos ou mais que foram admitidos por motivo clínico e recebendo oxigenoterapia no Centro de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Santa Luzia - Rede D'Or São Luis (CTI/HSL), Brasília, Distrito Federal, Brasil, no período de julho de 2018 a junho de 2021.

O Hospital Santa Luzia é um hospital terciário localizado em Brasília, Distrito Federal, sendo que seu centro de terapia intensiva adulto compreende cinco unidades de terapia intensiva, sendo quatro unidades clínicas e uma cirúrgica, que totalizam 72 leitos para internação.

5.2. SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Trata-se de amostra consecutiva que incluiu todos pacientes clínicos críticos agudos adultos de ambos os sexos, internados no período de julho de 2018 a junho de 2021.

Os critérios de inclusão foram:

- uso de oxigenoterapia no momento da admissão,
- admissão por motivo clínico; e
- idade acima de 18 anos.

Os critérios de exclusão foram:

- pacientes transferidos para unidades de terapia intensiva de outros hospitais,
- pacientes com decisão por cuidados paliativos, e
- ausência de dados no prontuário que prejudicassem a análise.

No período do estudo, foram admitidos 3226 os pacientes clínicos críticos agudos adultos. Desses, 109 pacientes foram transferidos para unidades de terapia intensiva de outros serviços (3,4%), 29 foram excluídos pela decisão por cuidados paliativos (0,9%) e nenhum paciente foi excluído por ausência de dados no prontuário. Dessa forma, 3088 pacientes foram incluídos no estudo.

5.3. COLETA DOS DADOS

Os pacientes incluídos tiveram os dados extraídos do prontuário eletrônico do Hospital e do sistema Epimed Monitor® (<https://secure.epimedmonitor.com/Login.aspx>), no qual os dados clínicos, laboratoriais e evolução de todos os pacientes admitidos na CTI/HSL são inseridos prospectivamente por profissional de saúde.

As variáveis coletadas foram idade, sexo, motivo principal de internação, dia e horário de internação na UTI, Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), Escala de Coma de Glasgow, Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA), Índice de Comorbidade de Charlson, comorbidades, ventilação mecânica invasiva e vasopressor na admissão na UTI, lesão renal aguda na admissão na UTI, temperatura axilar, FiO₂ e dados laboratoriais. Amostras laboratoriais (hemograma, creatinina sérica, PaO₂ e lactato arterial) foram coletadas na primeira hora de admissão na UTI.

Hipoxemia foi classificada como PaO_2 abaixo de 60 mmHg, normoxemia como PaO_2 entre 60 e 120 mmHg e hiperoxemia como PaO_2 acima de 120 mmHg na admissão na UTI. A LRA foi definida de acordo com a classificação KDIGO (aumento da creatinina sérica em 0,3 mg/dL em 48 h, ou seu aumento acima de 1,5 vezes o valor basal) (Mehta, et al., 2007). A imunossupressão foi definida por pelo menos uma das seguintes condições médicas: neoplasia hematológica ou sólida ativa, transplante, terapia imunossupressora, quimioterapia e radioterapia nos 30 dias anteriores à admissão na emergência, terapia crônica com esteroides sistêmicos, esplenectomia e doença autoimune. Doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) como motivo de internação na UTI foi confirmado pela detecção do SARS-CoV-2 por transcrição reversa-reação em cadeia da polimerase (RT-PCR).

5.3. DESFECHOS

Os desfechos primários avaliados foram hiperoxemia na admissão na UTI e mortalidade hospitalar. Os desfechos secundários incluíram: desenvolvimento de lesão renal aguda durante a internação na UTI, necessidade de ventilação mecânica invasiva (VM), vasopressor e terapia de substituição renal durante a internação na UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade na UTI.

5.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Liliefors foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados. Variáveis quantitativas com distribuição normal foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP). Variáveis quantitativas sem distribuição normal foram expressas como mediana e intervalo interquartil (percentil

25-75). Variáveis qualitativas ou categóricas foram expressas como frequência e distribuição de proporções (%).

Os pacientes foram agrupados de acordo com a variável independente estudada, considerando o desfecho a ser analisado. Tabelas de contingência foram usadas para variáveis categóricas, e o teste Qui-quadrado de Pearson (χ^2) ou o teste exato de Fisher foram usados conforme apropriado. Os testes de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar as variáveis quantitativas, quando apropriado.

Para avaliar os fatores independentes associados a hiperoxemia na admissão na UTI e a mortalidade hospitalar, foi realizada análise de regressão logística binária do método de Entrada, incluindo variáveis não colineares associadas ao desfecho com valor de $p \leq 0,05$ na análise univariada e os fatores de confusão de acordo com conhecimento prévio com valor de $p \leq 0,20$ na análise univariada. A não colinearidade foi aceita quando a tolerância foi maior que 0,10 e o fator de inflação da variância (VIF) foi menor que 10,0. Os resultados foram expressos por odds ratio (OR) e seus respectivos intervalos de confiança 95% (IC 95%).

As análises estatísticas foram realizadas usando o IBM Statistical Package for the Social Sciences 20.0 para Mac (SPSS 20.0 Mac, SPSS Inc., Chicago, EUA).

O nível de significância estatística foi definido como um valor de p bicaudal menor ou igual a 0,05.

5.5. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (Certificado de Apresentação de

Apreciação Ética: 15272919.7.0000.5553 / Parecer Consubstanciado: 3.730.715)
(Anexo A), sendo dispensada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, devido ao caráter observacional do estudo, que apenas coletou dados de prontuário de maneira agregada, sem contato da equipe de pesquisa com os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Allardet-Servent J, Sicard G, Metz V, Chiche L. Benefits and risks of oxygen therapy during acute medical illness: Just a matter of dose! *Rev Med Interne*. 40(10):670–676,2019.
2. Amorim FF. Repercussões sobre as trocas gasosas e transporte de oxigênio da infusão de soro fisiológico para a manutenção da volemia na síndrome de isquemia-reperfusão por oclusão temporária da aorta em cães [Tese de doutorado]. Doutorado em Pneumologia. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 2004.
3. Amorim FF, Rodrigues RG. Oxigenoterapia nasal de alto fluxo: quando e como deve ser usada? In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Dal-Pizzol F, Amorim FF (Org). PROAMI Programa de Atualização em Medicina Intensiva: Ciclo 16 Volume 4. Porto Alegre: Artmed Panamericana. p. 87–106, 2019.
4. Amorim FF, Goulart RG, Moura EB. Relação Ventilação-Perfusão e Efeito Shunt Pulmonar: Paciente admitido com embolia Pulmonar, mantendo hipoxemia apesar do incremento progressivo da FiO₂. In: Biondi RS, Japiassú AM, Flôres DG, Nácul FE, Carvalho FB. Fisiologia e Farmacologia Aplicadas à Medicina Intensiva. Rio de Janeiro: Atheneu, p. 173–178, 2019.
5. Amorim FF, Moura ELB, Silva PB. Uso racional da oxigenoterapia. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Dal-Pizzol F, Amorim FF (Org). PROAMI Programa de Atualização em Medicina Intensiva: Ciclo 18 Volume 3. Porto Alegre: Artmed Panamericana. p. 129–159, 2021.
6. Angus DC. Oxygen Therapy for the Critically Ill. *N Engl J Med*. 382(11):1054–1056, 2020.

7. Araújo, AG, Amorim FF. Oxigenoterapia Hiperbárica na unidade de terapia intensiva. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Dal-Pizzol F, Amorim FF (Org). PROAMI Programa de Atualização em Medicina Intensiva Ciclo 17 Volume 3. Porto Alegre: Artmed Panamericana, p. 31–58, 2019.
8. Asfar P, Schortgen F, Boissramé-Helms J, Charpentier J, Guérot E, Megarbane B, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 5(3):180–190, 2017.
9. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. VENUTI – Curso de Ventilação Mecânica em UTI. São Paulo: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2021.
10. Barbas CS, Isola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Rev Bras Ter Intensiva*. 26(2):89–121, 2014.
11. Barbateskovic M, Schjørring OL, Krauss SR, Meyhoff CS, Jakobsen JC, Rasmussen BS, et al. Higher vs Lower Oxygenation Strategies in Acutely Ill Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Chest*. 159(1):154–173, 2021.
12. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit Care*. 13(1): 205, 2009.
13. Bonassa J. Princípios do Funcionamento dos Ventiladores Artificiais. In: Valiatti JLD, Amaral JLG, Falcão LF. *Ventilação Mecânica: Fundamentos e Práticas*. Rio de Janeiro: Roca, p. 87–113, 2016.
14. Benseñor IM, Atta JA, Martins MA. *Semiologia Clínica*. 1a Ed. São Paulo: Editora Sarvier, 2002.

15. 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*. 391(10131): 1693–1705, 2018.
16. Costa Filho RC, Assunção MSC, Fernandes H. A importância de se avaliar a função dos ventrículos direito e esquerdo na síndrome do desconforto respiratório agudo. *Pulmão RJ*. 20(1): 48–54, 2011.
17. Chatburn RL, Branson RD. Shortages and Vulnerabilities of Hospital Oxygen Systems. *Respir Care*. 67(8): 1002–1010, 2022.
18. Cumpstey AF, Oldman AH, Martin DS, Smith A, Grocott MPW. Oxygen Targets During Mechanical Ventilation in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Explor*. 4(4): e0652, 2022.
19. Damiani E, Adrario E, Girardis M, Romano R, Pelaia P, Singer M, et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 23;18(6): 711, 2014.
20. Damiani E, Donati A, Girardis M. Oxygen in the critically ill: friend or foe? *Curr Opin Anaesthesiol*. 31(2): 129–135, 2018.
21. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp*. 61: 1–31, 1995.
22. 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*. 37(1): 46–51, 2011.
23. Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 20(3): 284–288, 2010.

24. Ersoy EB, Topeli A. Oxygen Therapy Systems in Respiratory Failure. *J Med Surg Intensive*. 7(3): 99–105, 2016.
25. Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M, et al. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J*. 158(3): 371–377, 2009.
26. Goldwasser R, Holanda M. Monitorização da ventilação mecânica: troca gasosa. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira. VENUTI – Curso de Ventilação Mecânica em UTI. São Paulo: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, p. 43–59, 2016.
27. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 316(15): 1583–1589, 2016.
28. Gomes EP, Reboredo MM, Costa GB, Barros FS, Carvalho EV, Pinheiro BV. Impacts of a fraction of inspired oxygen adjustment protocol in COVID-19 patients under mechanical ventilation: A prospective cohort study. *Med. Intensiva*. 46: 10.1016/j.medin.2022.04.004, 2022.
29. Gore A, Muralidhar M, Espey MG, Degenhardt K, Mantell LL. Hyperoxia sensing: from molecular mechanisms to significance in disease. *J Immunotoxicol*. 7(4): 239–254, 2010.
30. Gottlieb J, Capetian P, Hamsen U, Janssens U, Karagiannidis C, Kluge S, et al. Oxygen in the acute care of adults: Short version of the German S3 guideline. *Med. Klin. Intensivmed Notfmed*. 117(1): 4–15, 2022.

31. 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*. 4: 23, 2014.
32. Helmerhorst HJ, Roos-Blom MJ, van Westerloo DJ, de Jonge E. Association Between Arterial Hyperoxia and Outcome in Subsets of Critical Illness: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Cohort Studies. *Crit Care Med*. 43(7): 1508–1519, 2015a.
33. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, de Jonge E, van Westerloo DJ. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care*. 19(1): 284, 2015b.
34. Helmerhorst HJ, Arts DL, Schultz MJ, van der Voort PH, Abu-Hanna A, de Jonge E, van Westerloo DJ. Metrics of arterial hyperoxia and associated outcomes in critical care. *Crit Care Med*. 2017;45(2):187–195
35. ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N. Engl. J. Med*. 382(11): 989–998, 2020.
36. Isola AM. Fisiologia respiratória aplicada à ventilação mecânica. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira. VENUTI – Curso de Ventilação Mecânica em UTI. São Paulo: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, p. 4–19, 2016.
37. Kelly CA, Maden M. How do health-care professionals perceive oxygen therapy? A critical interpretive synthesis of the literature. *Chron Respir. Dis*. 12(1): 11–23, 2015.

38. Kelly CA, Lynes D, O'Brien MR, Shaw B. A wolf in sheep's clothing? Patients' and healthcare professionals' perceptions of oxygen therapy: an interpretative phenomenological analysis. *Clin Respir J*. 12(2): 616–632, 2018.
39. Llitjos JF, Mira JP, Duranteau J, Cariou A. Hyperoxia toxicity after cardiac arrest: What is the evidence? *Ann Intensive Care*. 6(1): 23, 2016.
40. Marshall BE, Marshall C, Frasch F, Hanson CW. Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 2. Pathophysiology. *Intensive Care Med*. 20(5): 379–389, 1994.
41. Masclans JR, Roca O. High-flow Oxygen Therapy in Acute Respiratory Failure. *Clin Pulm Med*. 19(3): 127–130, 2012.
42. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care*. 11(2): R31, 2007.
43. McNulty PH, King N, Scott S, Hartman G, McCann J, Kozak M, et al. Effects of supplemental oxygen administration on coronary blood flow in patients undergoing cardiac catheterization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 288(3): H1057-1062, 2005.
44. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 185(12): 1307–1315, 2012.
45. Nakane M. Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients. *J Intensive Care*. 8(1): 95, 2020.

46. Nery B. Quais são os dispositivos para oferta de Oxigênio? [Internet]. In: Portal Ped, 2019. Disponível em: portalped.com.br/especialidades-da-pediatria/pediatria-geral/quais-sao-os-dispositivos-para-oferta-de-oxigenio/
47. Patel JK, Kataya A, Parikh PB. Association between intra- and post-arrest hyperoxia on mortality in adults with cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 127: 83–88, 2018.
48. Pinheiro BV, Pinheiro GSM, Mendes MM Entendendo melhor a insuficiência respiratória aguda. *Pulmão RJ*. 24(3): 3–8, 2015.
49. Pirez C, Peluffo G, Giachetto G, Menchaca A, Pérez W, Machado K, et al. Oxigenoterapia. *Arch. Pediatr. Urug*. 91(Supl. 1): 26-28, 2020.
50. 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*. 66(1): 76–84, 2022.
51. Rincon F, Kang J, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: A multicenter cohort study. *Crit. Care Med.*, 42(2): 387–396, 2014.
52. Roberts BW, Kilgannon JH, Hunter BR, Puskarich MA, Pierce L, Donnino M, et al. Association between early hyperoxia exposure after resuscitation from cardiac arrest and neurological disability: Prospective multicenter protocol-directed cohort study. *Circulation*. 137(20): 2114–2124, 2018.
53. Rossi P, Tauzin L, Weiss M, Rostain JC, Sainty JM, Boussuges A. Could hyperoxic ventilation impair oxygen delivery in septic patients? *Clin Physiol Funct Imaging*. 27(3): 180–184, 2007.

54. Schjørring 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.* 384(14): 1301–1311, 2021.
55. Shultz SM, Hartmann PM. George E. Holtzapple (1862-1946) and oxygen therapy for lobar pneumonia: the first reported case (1887) and a review of the contemporary literature to 1899. *J Med Biogr.* 13(4): 201–206, 2005.
56. Silverthorn DU. Gas Exchange and transport. In: Silverthorn DU. *Human Physiology: an Integrated Approach*. 7th ed, Harlow: Pearson Educational Limited, p. 588–612, 2016.
57. Sutton AD, Bailey M, Bellomo R, Eastwood GM, Pilcher DV. The association between early arterial oxygenation in the ICU and mortality following cardiac surgery. *Anaesth. Intensive Care.* 42(6): 730–735, 2014.
58. Thomson L, Paton J. Oxygen toxicity. *Paediatr Respir Rev.* 15(2): 120–123, 2014.
59. Young PJ, Beasley RW, Capellier G, Eastwood GM, Webb SA; ANZICS Clinical Trials Group and the George Institute for Global Health. Oxygenation targets and monitoring in the critically ill: a point prevalence study of clinical practice in Australia and New Zealand. *Crit Care Resusc.* 17(3): 202–207, 2015.
60. Young P, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, 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 Med.* 46(1): 17–26, 2020.

61. Wemple M, Benditt J. Oxygen Therapy and Toxicity. In: Gripp MA, Elias JA, Fishman JÁ, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 5th ed. New York: McGraw-Hill, p. 2222–2236, 2015.

7 RESULTADOS

7.1 ARTIGO – HYPEROXEMIA ON NON-SURGICAL CRITICALLY ILL PATIENTS: INCIDENCE, RELATED FACTORS AND ASSOCIATION WITH HOSPITAL MORTALITY

ABSTRACT

Abstract

Hyperoxemia is frequently neglected in critically ill patients. This study primarily aimed to evaluate the incidence of hyperoxemia at ICU admission in non-surgical critically ill patients and its association with hospital mortality. A prospective cohort study including 3088 consecutive nonsurgical patients >18 years admitted to an intensive care unit (ICU) in Brazil from July/2018 to June/2021. Hyperoxemia was classified as $\text{PaO}_2 < 120$ mmHg at ICU admission and was observed in 1174 patients (38.0%). Age (OR 1.019, 95%CI 1.015–1.015, $p < 0.001$), and chronic kidney disease (OR 1.551, 95%CI 1.017–2.365, $p = 0.041$) were associated with a high rate of hyperoxemia, while SOFA (OR 0.881, 95% CI 0.834–0.930, $p < 0.001$), late-night admission (OR 0.799, 95%CI 0.666–0.958, $p = 0.015$), renal/metabolic (OR 0.225, 95%CI 0.009–0.054, $p < 0.001$), neurological (OR 0.022, 95% CI 0.009–0.054, $p < 0.001$), digestive (OR 0.227, 95%CI 0.126–0.411, $p < 0.001$), and soft tissue/skin/orthopedic (OR 0.325, 95%CI 0.133–0.792, $p = 0.013$) primary reasons for hospital admission were associated with a low rate of hyperoxemia. Hyperoxemia was independently associated with hospital mortality (OR 1.317, 95%CI 1.038–1.672, $p = 0.023$). In conclusion, hyperoxemia was frequently found in critically ill patients and was

associated with increased hospital mortality. Considering hyperoxemia risks and unnecessary costs, health care professionals should be aware of this condition.

Keywords: Oxygen inhalation therapy; Hyperoxemia; Intensive care unit; Outcome; Mortality

Introduction

Since the first report of its use as therapy by George Emanuel Holtzapple in 1886, oxygen has become one of the mainstays treatment for acute respiratory failure, considering that hypoxemia is one of the leading potential causes of death in this condition, adequate levels of partial pressure of oxygen in the arterial blood (PaO_2) are essential for maintaining cellular respiration and generating energy to maintain cellular function.¹ Thus, due to fear of its effects, hypoxemia is commonly monitored and promptly reversed in critically ill patients, while oxygen is also used on many occasions to prevent it. These aspects made oxygen one of the primary drugs currently used in intensive care units (ICU) and hospitals, sometimes at higher rates than necessary.¹⁻⁴

However, oxygen has specific biochemical and physiological actions as a drug, comprising a range of effective doses and toxic effects at high doses.^{2,5} The main risk of oxygen therapy is the relatively narrow safety margin between effective and toxic doses of oxygen. Therefore, like any drug, oxygen therapy must be performed judiciously, considering its potential benefits, economic cost, and risk of toxicity.^{2,5}

Unlike hypoxemia, hyperoxemia, which also has deleterious effects, is usually neglected. It is common for patients receiving oxygen therapy to reverse or prevent hypoxia from remaining in hyperoxia for long periods without it being

identified or even tolerated by health professionals who believe it is safe.^{4,5,7} In addition to the fact that oxygen is readily available in the hospital environment, there is a tendency toward liberal use of oxygen therapy with less attention to the consequences of hyperoxemia. In addition to representing an inadequate expense for the health system, hyperoxemia can also directly lead to lung injury and other adverse conditions.³⁻⁶ Besides, previous studies have shown an association between hyperoxemia and worse outcomes in several clinical conditions, including increased mortality.^{5,6,8-12}

The potential adverse effects of excessive oxygen administration and hyperoxemia are diverse and include several pathophysiological mechanisms.⁶ The administration of oxygen at higher flows without adequate humidification and heating can lead to dryness of the airways and impairment of mucociliary transport, increasing the risk of infections.^{5,13,14} The pulmonary toxicity of oxygen is already well known, being called hyperoxia-induced acute lung injury (HALI). Besides, a high fraction of inspired oxygen (FiO_2) can lead to absorption atelectasis in poorly ventilated units, tracheobronchitis and impair the activity of immune cells.⁵ At a biochemical and cellular level, hyperoxia can lead to toxic effects, such as the formation of reactive oxygen species (ROS), which include oxygen free radicals and other unstable and highly reactive anions, overloading the body's antioxidant system and worsening the oxidative stress.^{5,14,15} In the cardiovascular system, hyperoxemia is associated with vasoconstriction of the systemic circulation, increased systemic vascular resistance, reduced heart rate, and reduced cardiac output, possibly leading to a paradoxical drop in oxygen supply to tissues, even in a condition of hyperoxemia. Especially concerning coronary circulation, hyperoxemia has been

associated with increased coronary vascular resistance and reduced coronary blood flow.¹⁶

Despite the deleterious impact of hyperoxemia was demonstrated in several clinical conditions, such as septic shock, acute myocardial infarction, ischemic stroke, subarachnoid hemorrhage, and reperfusion injury following cardiac arrest,¹⁷⁻²³ there are conflicting results regarding the association between excessive oxygen administration and mortality in the general critically ill patients.^{6,8-12,25,26} A large cohort study observed a higher mortality in patients with hyperoxemia, mainly when severe ($\text{PaO}_2 > 200$ mmHg) that was associated exposure time to hyperoxemia even with lower PaO_2 values (between 120 and 200 mmHg).⁸ Recently, a randomized clinical trial, which evaluated the effects of hyperoxemia during the first 24 hours and the infusion of hypertonic saline in patients with septic shock, was stopped early, as hyperoxemia was associated with higher mortality (43% versus 35%).⁶ However, two recent randomized clinical trials comparing liberal oxygen therapy approach with a conservative oxygen therapy approach did not show significant difference between these groups in ICU length of stay (ICU-LOS), duration of invasive mechanical ventilation (MV) and mortality.^{24,25}, as well as recent studies in patients with COVID-19.^{26,27}

Considering the growing evidence that hyperoxemia may lead to significant adverse effects and the conflicting studies' results regarding the impact of hyperoxemia on the outcome of critically ill patients,^{6,8-12,25,26} our study primarily aims to evaluate the incidence of hyperoxemia at ICU admission in non-surgical critically ill patients and its association with hospital mortality. We also evaluate factors associated with hyperoxemia at ICU admission and the association between hyperoxemia at ICU admission and acute kidney injury (AKI) development during

ICU stay, mechanical ventilation, vasopressor, and renal replacement therapy (RRT) needed during ICU stay.

Material and Methods

A prospective cohort study including all consecutive nonsurgical patients 18 or older admitted to the Hospital Santa Luzia Rede D'Or São Luis ICU receiving oxygen therapy at ICU admission from July 2018 to June 2021. The Hospital Santa Luzia Rede D'Or São Luis ICU is a 60-bed mixed medical/surgical adult ICU. The Ethics Committee of the Education and Research Foundation of Health Sciences (FEPECS), Brasília, Federal District, Brazil, approved the study under opinion number 3,730,715. The study was conducted following the Declaration of Helsinki. Since this study had no specific intervention and only used anonymized medical record data that generated results in an aggregate manner that did not allow participants' identification, the written consent form was not necessary according to the Resolution of the Brazilian National Research Ethics Council.

Patients

The inclusion criteria were nonsurgical patients aged 18 years or older, and receiving oxygen therapy by nasal cannula, oxygen masks, or ventilatory support (non-invasive or invasive mechanical ventilation) at ICU admission. The exclusion criteria were patients transferred to an ICU of another hospital, patients for whom life-sustaining treatment was withheld, and incomplete medical records that would hamper the analysis. During the study period, 3,226 adult nonsurgical patients were admitted to the ICU receiving oxygen therapy. One hundred nine patients were excluded due to transfer to an ICU of another hospital (3.4%), 39 were excluded

due to withheld life-sustaining treatment (0.9%), and no patient was excluded due to incomplete medical records. Thus, 3,088 patients were included in the study.

Data collection

Patients' general characteristics and blood samples at ICU admission were collected from the hospital medical records and electronic systems. The variables collected were age, gender, the primary reason for hospital admission, day and time of ICU admission, Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), Glasgow Coma Score (GCS), Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA), Charlson Comorbidity index (CCI), comorbidities, MV and vasopressor use at ICU admission, AKI at ICU admission, axillary temperature, FiO_2 , and laboratory data. Laboratory samples (blood count, serum creatinine, PaO_2 , and arterial lactate) were collected within the first hour of ICU admission.

Hypoxemia was classified as PaO_2 under 60 mmHg, normoxemia as PaO_2 between 60 and 120 mmHg, and hyperoxemia as PaO_2 above 120 mmHg at ICU admission. AKI was defined following the KDIGO classification (increase in serum creatinine by 0.3 mg/dL within 48 h, or its increase above 1.5 times baseline value).²⁸ Immunosuppression was defined by at least one of the following medical conditions: active hematologic malignancy, transplantation, immunosuppressive therapy, chemotherapy, and radiotherapy within the 30 days before ED admission, chronic systemic steroid therapy, active solid malignancy, splenectomy, and autoimmune disease. COVID-19 as the reason for ICU admission was confirmed by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR).

Outcomes

The primary outcomes evaluated were hyperoxemia at ICU admission and hospital mortality. Secondary outcomes included: AKI during ICU stay, MV, vasopressor, and RRT needed during ICU stay, hospital length of stay (hospital-LOS), and ICU mortality.

Statistical analysis

According to their distribution evaluated by the Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors correction, quantitative data with normal distribution are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) and quantitative data with non-parametric distribution as median and interquartile range 25–75% (IQR 25–75%). No variables had a normal distribution. Categorical variables are expressed as numbers and percentages (%).

Patients were grouped according to the independent variable studied, considering the outcome to be analyzed. Contingency tables were used for categorical variables, and Pearson's Chi-square test (χ^2) or Fisher's exact test were used as appropriate. Mann-Whitney test or Kruskal-Wallis test were used to compare quantitative variables as appropriate.

To evaluate independent factors associated with hyperoxemia at ICU admission and hospital mortality, an enter method binary logistic regression analysis was performed, including non-collinear variables associated with the outcome with a p-value ≤ 0.05 in the univariate analysis and the confounding factors according to previous knowledge with p-value ≤ 0.20 in the univariate analysis. Non-collinearity was accepted when the tolerance was higher than 0.10 and the variance inflation factor (VIF) was lower than 10.0. The odds ratio (OR) expressed the results with their respective 95% confidence interval (95% CI).

Statistical analyses were performed using IBM Statistical Package for Social Sciences 20.0 for Mac (SPSS 20.0 Mac, SPSS Inc., Chicago, USA). The level of statistical significance was defined as a two-sided p-value ≤ 0.05 .

Results

Among the 3088 patients included in the study, the mean age was 62.2 ± 20.2 years (median: 65.0, IQR 25–75%: 46.0–79.0), SAPS 3 was 39.2 ± 14.0 (median: 38.0, IQR 25–75%: 29.0–47.0). The main primary reasons for hospital admission were respiratory (1725/3088, 55.9%), renal/metabolic (474/3088, 15.3%), and neurological (288/3088, 9.3%). Median SOFA was 2.0 (IQR 25–75%: 1.0–3.0), and 51.0% were female (1576/3088), and median CCI was 0.0 (IQR 25–75%: 0.0–1.0). Concerning comorbidities, 49.4% had systemic arterial hypertension (1524/3088), 23.1% diabetes mellitus (712/3088), and 15.5% immunosuppression (480/3088). PaO_2 at ICU admission was 112.3 ± 39.1 mmHg (median: 107.0, IQR 25–75%: 84.0–137.0). Concerning the classification according to the PaO_2 at ICU admission, 146 patients had hypoxemia (4.7%), 1768 normoxemia (57.3%), and 1174 hyperoxemia (38.0%). ICU and hospital mortality were 8.7% (337/3088) and 14.5% (448/3088), respectively (Supplementary Table S1).

Table 1 and Supplementary Table S2 show the univariate analysis of variables associated with hypoxemia, normoxemia and hyperoxemia at the ICU admission. There was significant difference in age ($p < 0.001$), SAPS 3 ($p < 0.001$), SOFA ($p < 0.001$), CCI ($p < 0.001$), coronary artery disease ($p = 0.003$), dementia ($p < 0.001$), late-night admission ($p = 0.005$), and MV on the first hour of ICU admission ($p = 0.013$) among patients admitted with hypoxemia, normoxemia and hyperoxemia. Among the primary reasons for hospital admission, there was a significant difference on

respiratory ($p < 0.001$), renal/metabolic ($p < 0.001$), neurological ($p < 0.001$), cardiovascular ($p = 0.007$), digestive ($p < 0.001$), and soft tissue/skin/orthopedic ($p < 0.001$) reasons between hypoxemia, normoxemia and hyperoxemia groups. Patients with hyperoxemia were older ($p < 0.001$), and had more respiratory ($p < 0.001$), and cardiovascular ($p = 0.002$) primary reasons for hospital admission than patients with normoxemia. On contrary, SAPS 3 ($p < 0.001$), SOFA ($p < 0.001$), CCI ($p < 0.001$), coronary artery disease ($p < 0.001$), dementia ($p < 0.001$), late-night admission ($p = 0.008$), MV on the first hour of ICU admission ($p = 0.003$), and renal/metabolic ($p < 0.001$), neurological ($p < 0.001$), and digestive ($p < 0.001$) primary reasons for hospital admission were lower in hyperoxemia group than normoxemia group. Comparing the hyperoxemia and hypoxemia groups, SAPS 3 ($p < 0.001$), dementia ($p < 0.001$), and neurological ($p < 0.001$), digestive ($p < 0.001$), and soft tissue/skin/orthopedic ($p < 0.001$) primary reasons for hospital admission were lower, and respiratory primary reason ($p < 0.001$) was higher in hyperoxemia group.

Table 2 and shows the multivariate analysis of variables associated with hyperoxemia at ICU admission. Age (OR 1.019, 95% CI 1.015–1.015, $p < 0.001$), and chronic kidney disease (OR 1.551, 95% CI 1.017–2.365, $p = 0.041$) were independently associated with a high rate of hyperoxemia, while SOFA (OR 0.881, 95% CI 0.834–0.930, $p < 0.001$), late-night admission (OR 0.799, 95% CI 0.666–0.958, $p = 0.015$), renal/metabolic (OR 0.225, 95% CI 0.009–0.054, $p < 0.001$), neurological (OR 0.022, 95% CI 0.009–0.054, $p < 0.001$), digestive (OR 0.227, 95% CI 0.126–0.411, $p < 0.001$), and soft tissue/skin/orthopedic (OR 0.325, 95% CI 0.133–0.792, $p = 0.013$) primary reasons for hospital admission were independently associated with a low rate of hyperoxemia.

Table 3 and Supplementary Table S3 show the univariate analysis of AKI during ICU stay, and MV, vasopressor, and RRT needed during ICU stay, hospital-LOS, ICU mortality and hospital mortality among patients with hypoxemia, normoxemia and hyperoxemia at the ICU admission. Comparing hyperoxemia group with normoxemia and hypoxemia groups, patients with hyperoxemia had higher hospital-LOS ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively), ICU mortality ($p = 0.012$ and $p < 0.001$, respectively), and hospital mortality ($p = 0.003$ and $p < 0.001$, respectively). During the ICU stay, there was no difference regarding AKI development ($p = 0.447$), and MV ($p = 0.543$), vasopressor ($p = 0.412$), and RRT needed ($p = 0.474$) between hypoxemia, normoxemia and hyperoxemia groups.

Table 4 shows the univariate analysis of variables associated with hospital mortality. PaO_2 ($p < 0.001$) and hyperoxemia ($p < 0.001$) at ICU admission were higher among survivors than non-survivors. Non-survivors were older ($p < 0.001$), and had higher leukocytes count ($p = 0.017$) and lower temperature ($p = 0.001$) than survivors. Among the primary reasons for hospital admission, respiratory ($p = 0.011$) and cardiovascular ($p = 0.030$) reasons for hospital admission were increased in non-survivors, while renal/metabolic ($p < 0.001$) and neurological ($p = 0.025$) reasons were decreased in non-survivors. Female gender ($p = 0.035$) was increased in survivors, while GCS below 15 at ICU admission ($p = 0.003$) was increased in non-survivors.

Table 5 shows the multivariate analysis of variables associated with hospital mortality, considering PaO_2 as a continuous variable (Model 1) and classifying patients as with and without hyperoxemia (Model 2). Rise on PaO_2 was independently associated with an increased hospital mortality in Model 1 (OR 1.003, 95% CI 1.000–1.006, $p = 0.043$), as well as hyperoxemia in Model 2 (OR 1.317, 95% CI 1.038–1.672, $p = 0.023$). In the two models, female gender (OR 0.739, 95% CI 0.598–0.914, $p =$

0.005, and OR 0.744, 95% CI 0.601–0.920, $p = 0.006$, respectively), increment on temperature (OR 0.932, 95% CI 0.882–0.985, $p = 0.012$, and OR 0.932, 95% CI 0.882–0.985, $p = 0.012$, respectively), and renal/metabolic primary reason for hospital admission (OR 0.471, 95% CI 0.300–0.739, $p = 0.001$, and OR 0.466, 95% CI 0.297–0.731, $p = 0.001$, respectively) were independently associated with a reduced hospital mortality, while increased age (OR 1.045, 95% CI 1.038–1.052, $p = < 0.001$, and OR 1.045, 95% CI 1.037–1.052, $p = < 0.001$, respectively), and COVID-19 on ICU admission (OR 1.402, 95% CI 1.052–1.868, $p = 0.021$, and OR 1.456, 95% CI 1.086–1.952, $p = 0.012$, respectively) were independently associated with an increased hospital mortality. GCS below 15 at ICU admission was independently associated with an increased hospital mortality only in Model 2 (OR 1.551, 95% CI 1.174–2.047, $p = 0.002$).

Discussion

In our study, almost four in every ten critically ill patients admitted with oxygen therapy received higher FiO_2 than necessary, leading to hyperoxemia. Besides, in addition to this condition representing an unnecessary cost for the health care system, hyperoxemia was independently associated with increased hospital mortality in our study. Age and chronic kidney disease were independently associated with a high rate of hyperoxemia, while increased SOFA, late-night admission, and renal/metabolic, neurological, digestive, and soft tissue/skin/orthopedic primary reasons for hospital admission were independently associated with a decreased hyperoxemia rate at ICU admission. These findings reinforce the adverse consequences of excessive oxygen administration and the importance of health care professionals to be aware of the possibility of hyperoxemia in patients receiving oxygen therapy.^{2,5}

Previous studies have shown conflicting results regarding hyperoxemia and mortality.^{6,8-12,25,26,29-31} Similar to our findings, Aggarwal et al. (2019)²⁹ analyzing the data of ten trials conducted by the Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDSNet) showed that patients submitted to a higher oxygen exposure (FiO_2 higher than 0.5 with PaO_2 higher than 80 mmHg) was associated with an increased mortality. Helmerhorst et al. (2017)⁸ in a larger cohort study that included 14441 critically ill patients of three ICUs in the Netherlands observed a higher mortality in patients with hyperoxemia, mainly when severe ($\text{PaO}_2 > 200$ mmHg), and exposure time to hyperoxemia was also associated with an increased mortality even with a lower PaO_2 values (between 120 and 200 mmHg). In a randomized clinical trial, Asfer et al. (2017)⁶ evaluated the effects of hyperoxemia during the first 24 hours and the infusion of hypertonic saline in patients with septic shock showing hyperoxemia was associated with higher mortality (43% versus 35%). Chu et al. (2018)¹⁸ performed a systematic review and meta-analysis that included more than 6000 acutely ill adults and observed that hyperoxemia is harmful, and patients treated with liberally oxygen therapy had a dose-dependent increased risk of short-term and long-term mortality. However, after the publication of this meta-analysis, three randomized clinical trials comparing liberal and conservative oxygen therapy approaches did not show significant difference in mortality between the groups.^{24,25,30} The Intensive Care Unit Randomized Trial Comparing Two Approaches to Oxygen Therapy (ICU-ROX) trial, that randomly assigned 1000 adult patients who were expected to receive MV in the ICU to receive liberal or conservative oxygen therapy approach, did not show significant difference in mortality within 28 days between the groups,²⁴ including a post hoc analysis of patients with sepsis.³¹ The Handling Oxygenation Targets in the ICU (HOT-ICU) trial, that randomly assigned 2928 adult patients with acute respiratory failure to receive liberal

(targeting a PaO₂ of 90 mmHg) or conservative (targeting a PaO₂ of 60 mmHg) oxygen therapy approach, did not observe no significant between groups in patients who were alive without life support or hospital mortality after 90 days.²⁶ A post-hoc analysis of the HOT-ICU trial among patients with COVID-19 also did not show significant difference in mortality between liberal and conservative oxygen therapy approaches.²⁷ The Liberal Oxygenation versus Conservative Oxygenation in Acute Respiratory Distress Syndrome (LOCO₂) trial compared a liberal (targeting a PaO₂ between 90 and 105 mmHg) with a conservative (targeting a PaO₂ between 55 and 70 mmHg) oxygen therapy approaches among patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and also did not show significant difference between the groups in the primary outcome of 28-day mortality, but, on the contrary of the previous studies, it observed a significantly higher 90-day mortality in the conservative oxygen therapy strategy possibly due to a strategy in which patients were at a high risk to be exposed to hypoxemia. Besides, this trial was stopped early with mesenteric ischemia occurring in five patients who were assigned to conservative oxygen therapy strategy and no patients assigned in liberal oxygen therapy strategy.³⁰ A recent updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis published in 2021, already including the ICU-ROX trial, showed neither beneficial nor harmful effects of higher versus lower oxygenation approaches.³² However, another systematic review and meta-analysis comparing higher and lower oxygen targets in adult patients receiving invasive mechanical ventilation identified a possible increased mortality with liberal oxygen targeting strategies.³³

In this aspect, although hyperoxemia exposure time is a key factor to generate oxygen adverse effects,^{34,35} our study evaluated only the hyperoxemia at the time of ICU admission, and PaO₂ level at the ICU admission in Model 1 of multivariate analysis

and the PaO₂ above 120 mmHg in Model 2 of multivariate analysis were associated with higher mortality. In fact, exposure to hyperoxemia in the emergency department and wards prior to ICU admission, or even in pre-hospital care, may be associated with worse outcomes in critically ill patients.³⁶⁻⁴³ Among mechanically ventilated patients, Page et al. (2018)³⁸ in a cohort study observed that hyperoxia was associated with an increased mortality suggesting that hyperoxia even in the immediate post-intubation period might be injurious, and targeting normoxia from initiation of mechanical ventilation may improve patient outcome. Jeong et al. (2018)³⁹ in a cohort study showed that hyperoxemia during the first three days in patients outside the ICU is associated with an increased hospital mortality and ICU transfer at day five after arrival at the emergency department. Another study among patients with myocardial injury identified that hyperoxia during the first 24 hours of presentation was associated with an increased 28-day in-hospital mortality rate and risks of coagulation and hepatic dysfunction.⁴⁴ However, this aspect also remains controversial since other studies carried out with different critically ill patient populations have not shown an association between early hyperoxemia and mortality.⁴⁵⁻⁴⁹

The conflicting findings between the studies may be related to the various clinical conditions and severity among included patients with different oxygen requirements.²⁶ Furthermore time exposure to the hyperoxemia and different designs to adjust oxygen therapy since a PaO₂ cut-off point for characterizing hyperoxemia has been quite variable between studies (above 100 to 200 mmHg), which makes it difficult to interpret the results and determine a more precise safety limit for oxygen therapy.^{5,10,50} Regardless of these aspects, it is important to note that the occurrence of hyperoxemia was common in our study (38%), finding that it has also been recurrent in other studies.^{38,43-45} The Large Observational Study to Understand the Global

Impact of Severe Acute Respiratory Failure (LUNG SAFE) study, a prospective cohort that included 13,566 patients among 459 ICUs from 50 countries, observed that 30% of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) presented hyperoxemia on day 1, and 12% sustained hyperoxemia on day 2 of MV, although no relationship was found between hyperoxemia or excessive oxygen use and patient outcome.^{51,52} In a single center retrospective cohort study of patients who received invasive mechanical ventilation, Tyrag et al. (2022)³⁵ observed that 55.5% had at least one PaO₂ measurement above 200 mm Hg, a threshold that was positively correlated with mortality in the study. Another retrospective study that evaluated patients under MV showed that 49.8% presented hyperoxemia during the first 24 h of MV.⁴⁹ A possible reason for the high number of hyperoxemic patients might be that doctors are more worried about hypoxemia than hyperoxemia and hyperoxemia was commonly neglected.^{3,4,26,53-55}

Indeed, hyperoxemia commonly does not lead to adjustment of ventilator settings with reduction of FiO₂, particularly it is avoided when the FiO₂ is 0.4 in many cases.³ A factor that might have contributed to the excess use of oxygen is the work overload in ICU setting, a fact that may have been observed especially during the COVID-19 pandemic. In this scenery, the healthcare professionals would prefer some level of hyperoxia due to the fear of constraining ventilatory monitorization in a timely manner.^{3,26} Interestingly, we found a decreased rate of hyperoxemia in the late-night admission, the reasons for this are not clear, but it may be related the healthcare professionals work overload during the day time, although a previous study identified a high risk for hypoxemia during night and middle-night shifts and FiO₂ less likely to be decreased during this periods.⁵³

Even though the question remains whether hyperoxemia can lead to increased mortality, there is an agreement that the excessive oxygen exposure may generate adverse effects impacting the lungs and systemic organ functions and most current intensive care society guidelines suggest the conservative oxygen therapy approach.^{14,56-58} In addition, besides undoubtedly being an unnecessary cost to the health care system, the excessive oxygen use represents an unnecessary expenditure of a vital resource. In this respect, it is one of the factors that might have contributed to the oxygen shortage during the COVID-19 pandemic, as observed in some hospitals and cities in Brazil.^{26,59}

Our study has some limitations. First, the study included patients from only one center, which has intrinsic limitations for generalizing the results. Second, since a consecutive sample was used, without sample size calculation, this study may have had limited power to detect associations between hyperoxemia and complications (such as AKI development) and resources needed (such as MV, vasopressor, and RRT) during ICU stay. Third, the PaO₂ was collected at the ICU admission. Thus, it may not reflect the effects of the PaO₂ levels over the course of the ICU stay. Fourth, we cannot rule out that the difference in mortality among the groups may have been affected by factors not evaluated in our study. Fifth, another aspect is that patients with more severe illness might be an increased risk to hyperoxemia exposure.⁶⁰ However, in our study, patients admitted with normoxemia and hypoxemia had increase in organ dysfunction identified by SOFA was associated with a lower risk of hyperoxemia than patients admitted with hyperoxemia, a finding remained even after adjusting for confounding factors in the multivariate analysis. A previous study found a highest incidence of hyperoxemia in patients with low APACHE II scores,⁵⁵ one hypothesis for this result may be related to the less severe the patient, the lower is the

chance of having more frequent arterial blood analysis collection for PaO₂ monitoring and conventionally there are no alarm to detect excessive oxygen use on monitors commonly used in the ICUs. Finally, regardless of the limitations, our study shows that hyperoxemia, even early at the ICU admission, was independently associated with increased hospital mortality. This result reinforces the importance of adopting strategies to optimize PaO₂ and FiO₂ levels in critically ill patients.

Conclusion

In our study, hyperoxemia was a frequent finding in critically ill patients. This condition was independently associated with increased hospital mortality. Besides, age and chronic kidney disease were independently associated with a high rate of hyperoxemia, while increased SOFA, late-night admission, and renal/metabolic, neurological, digestive, and soft tissue/skin/orthopedic primary reasons for hospital admission were independently associated with a decreased hyperoxemia rate at ICU admission. Due to the possible risks of hyperoxemia and its unnecessary cost the health care professionals should be aware of this condition.

References

1. Shultz, S.M. & Hartmann, P.M. George E. Holtzapple (1862-1946) and oxygen therapy for lobar pneumonia: the first reported case (1887) and a review of the contemporary literature to 1899. *J. Med. Biogr.* **13**, 201–206 (2005)
2. Bitterman, H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit. Care.* **13**, 205 (2009)

3. de Graaff, A.E., Dongelmans, D.A., Binnekade, J.M. & de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Med.* **37**, 46–51 (2011)
4. Helmerhorst, H.J. et al. Self-reported attitudes versus actual practice of oxygen therapy by ICU physicians and nurses. *Ann. Intensive Care.* **4**, 23 (2014).
5. Nakane, M. Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients. *J. Intensive Care.* **8**, 95 (2020).
6. Asfar, P. et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERSS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir. Med.* **5**, 180–190 (2017).
7. Young, P.J. et al. Oxygenation targets and monitoring in the critically ill: a point prevalence study of clinical practice in Australia and New Zealand. *Crit. Care Resusc.* **17**: 202–207 (2015).
8. Helmerhorst, H.J. et al. Metrics of arterial hyperoxia and associated outcomes in critical care. *Crit. Care Med.* **45**, 187–195 (2017).
9. Llitjos, J.F. et al. Hyperoxia toxicity after cardiac arrest: What is the evidence? *Ann. Intensive Care.* **6**, 23 (2016).
10. Roberts, B.W. et al. Association between early hyperoxia exposure after resuscitation from cardiac arrest and neurological disability: Prospective multicenter protocol-directed cohort study. *Circulation.* **137**, 2114–2124 (2018).
11. Patel, J.K., Kataya, A. & Parikh, P.B. Association between intra- and post-arrest hyperoxia on mortality in adults with cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* **127**, 83–88 (2018).
12. Ersoy, E.B. & Topeli, A. Oxygen Therapy Systems in Respiratory Failure. *J. Med. Surg. Intensive.* **7**, 99–105 (2016).

13. Masclans, J.R. & Roca, O. High-flow Oxygen Therapy in Acute Respiratory Failure. *Clin. Pulm. Med.* **19**, 127–130 (2012).
14. Allardet-Servent, J., Sicard, G., Metz, V. & Chiche, L. Benefits and risks of oxygen therapy during acute medical illness: Just a matter of dose! *Rev. Med. Interne.* **40**, 670–676 (2019).
15. Helmerhorst, H.J., Schultz, M.J, van der Voort, P.H., de Jonge E. & van Westerloo, D.J. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit. Care.* **19**, 284 (2015).
16. Rossi, P. et al. Could hyperoxic ventilation impair oxygen delivery in septic patients? *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* **27**, 180–184 (2007).
17. Damiani, E. et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* **18**, 711 (2014).
18. 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.* **391**, 1693–1705 (2018).
19. Sutton, A.D. et al. The association between early arterial oxygenation in the ICU and mortality following cardiac surgery. *Anaesth. Intensive Care.* **42**, 730–735 (2014).
20. Rincon, F. et al.: Association between hyperoxia and mortality after stroke: A multicenter cohort study. *Crit. Care Med.*, **42**, 387–396 (2014).
21. Girardis, M. et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: The oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* **316**, 1583–1589 (2016).
22. Helmerhorst, H.J., Roos-Blom, M.J., van Westerloo, D.J. & de Jonge, E. Association Between Arterial Hyperoxia and Outcome in Subsets of Critical

- Illness: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Cohort Studies. *Crit. Care Med.* **43**, 1508–1519 (2015).
23. Grensemann, J., Mader, M.M., Westphal, M., Kluge, S. & Czorlich P. Hyperoxia is Dose-Dependently Associated with an Increase of Unfavorable Outcomes in Ventilated Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study. *Neurocrit. Care.* **37**, 10.1007/s12028-022-01534-y (2022).
 24. ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N. Engl. J. Med.* **382**, 989–998 (2020).
 25. Schjørring, O.L. et al. Lower or Higher Oxygenation Targets for Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N. Engl. J. Med.* **384**, 1301–1311 (2021).
 26. Gomes, E.P et al. Impacts of a fraction of inspired oxygen adjustment protocol in COVID-19 patients under mechanical ventilation: A prospective cohort study. *Med. Intensiva.* **46**, 10.1016/j.medin.2022.04.004 (2022).
 27. Rasmussen, B.S. et al. Oxygenation targets in ICU patients with COVID-19: A post hoc subgroup analysis of the HOT-ICU trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **66**, 76–84 (2022).
 28. Mehta, R.L. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care.* **11**, R31 (2007).
 29. 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. *Crit. Care Med.* **46**, 517–524 (2018).
 30. Barrot, L. et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **382**, 999–1008 (2020).

31. 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 Med.* **46**, 17–26 (2020).
32. Barbateskovic, M. et al. Higher vs Lower Oxygenation Strategies in Acutely Ill Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Chest.* **159**, 154–173 (2021).
33. Cumpstey, A.F., Oldman, A.H., Martin, D.S., Smith, A. & Grocott, M.P.W. Oxygen Targets During Mechanical Ventilation in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Explor.* **4**, e0652 (2022).
34. Lellouche, F. & L'Her, E. Hyperoxemia: The Poison Is in the Dose. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **201**, 498 (2020).
35. Tyagi, S., Brown, C.A., Dickson, R.P. & Sjoding, M.W. Outcomes and Predictors of Severe Hyperoxemia in Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Single-Center Cohort Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **19**, 1338–1345 (2022).
36. 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.* **8**, e021758 (2018).
37. Wepler, M., Demiselle, J., Radermacher, P., Asfar, P. & Calzia, E. Before the ICU: does emergency room hyperoxia affect outcome? *Crit. Care.* **22**, 59 (2018).
38. Page, D. et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. *Crit. Care.* **22**, 9 (2018).

39. 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.* **8**, e021758 (2018).
40. Yamamoto, R. et al. Hyperoxemia during resuscitation of trauma patients and increased intensive care unit length of stay: inverse probability of treatment weighting analysis. *World J. Emerg. Surg.* **16**, 19 (2021).
41. Halter, M. et al. Association between hyperoxemia and mortality in patients treated by eCPR after out-of-hospital cardiac arrest. *Am. J. Emerg. Med.* **38**, 900–905 (2020).
42. Stolmeijer, R. et al. A Systematic Review of the Effects of Hyperoxia in Acutely Ill Patients: Should We Aim for Less? *Biomed. Res. Int.* **2018**:7841295 (2018).
43. de Jonge, E. et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit. Care.* **12**, R156 (2008).
44. Kim, T.Y. et al. Impact of early hyperoxia on 28-day in-hospital mortality in patients with myocardial injury. *PLoS One.* **13**, e0201286 (2018).
45. Popoff, B., Besnier, E., Dureuil, B., Veber, B. & Clavier, T. Effect of early hyperoxemia on mortality in mechanically ventilated septic shock patients according to Sepsis-3 criteria: analysis of the MIMIC-III database. *Eur. J. Emerg. Med.* **28**, 469–475 (2021).
46. Chu, M.Y.S., Guo, W., Lim, K.K. & Lim, B.L. Effect of oxygen therapy on the risk of mechanical ventilation in emergency acute pulmonary edema patients. *Eur. J. Emerg. Med.* **27**, 99–104 (2020).

47. Duclos, G. et al. Effect of early hyperoxemia on the outcome in severe blunt chest trauma: A propensity score-based analysis of a single-center retrospective cohort. *J. Crit. Care.* **63**, 179–186 (2021).
48. Nael, J. et al. Impact of hyperoxia on patients hospitalized in an intensive care unit for acute heart failure. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **112**, 748–753 (2019).
49. Eastwood, G. et al. Arterial oxygen tension and mortality in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* **38**, 91–98 (2012).
50. van den Boom, W. et al. The Search for Optimal Oxygen Saturation Targets in Critically Ill Patients: Observational Data From Large ICU Databases. *Chest*, **157**, 566–573 (2020)
51. Bellani, G. et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* **315**, 788–800 (2016).
52. Madotto, F. et al. Hyperoxemia and excess oxygen use in early acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. *Crit. Care.* **24**, 125 (2020).
53. Ke, Z.W. et al. Intensivists' response to hyperoxemia in mechanical ventilation patients: The status quo and related factors. *World J. Emerg. Med.*, **12**, 202–206 (2021).
54. Panwar, R. et al. Current oxygenation practice in ventilated patients-an observational cohort study. *Anaesth. Intensive Care.* **41**, 505–514 (2013).
55. Itagaki, T. et al. Hyperoxemia in mechanically ventilated, critically ill subjects: incidence and related factors. *Respir. Care.* **60**, 335–340 (2015).
56. Gottlieb J. et al. Oxygen in the acute care of adults: Short version of the German S3 guideline. *Med. Klin. Intensivmed Notfmed.* **117**, 4–15 (2022).

57. Mechanical Ventilation Committee of the Brazilian Intensive Care Medicine Association, Commission of Intensive Therapy of the Brazilian Thoracic Society. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 1. *J. Bras. Pneumol.* **40**, 327–363 (2014).
58. Mechanical Ventilation Committee of the Brazilian Intensive Care Medicine Association, Commission of Intensive Therapy of the Brazilian Thoracic Society. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *J. Bras. Pneumol.* **40**, 458–486 (2014).
59. Chatburn, R.L. & Branson, R.D. Shortages and Vulnerabilities of Hospital Oxygen Systems. *Respir. Care.* **67**, 1002–1010 (2022).
60. Tasker, R.C. Hyperoxemia and Death of the Critically Ill: Is There a Problem of Confounding by Indication or Outcome? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **201**, 497 (2020).

Table 1. Univariate analysis of variables associated with hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), normoxemia ($\text{PaO}_2 = 60\text{-}120$ mmHg) and hyperoxemia ($\text{PaO}_2 > 120$ mmHg) at the intensive care unit admission among adult clinical critically ill patients (n = 3088)

Variable	Hypoxemia (n = 146)	Normoxemia (n = 1768)	Hyperoxemia (n = 1174)	p-value
Age, years, median (IQ 25–75%)	64.0 (44.8-78.2)	61.0 (44.0-77.0)	70.0 (51.8-82.0)	< 0.001
Sexo Feminino, n (%)	71 (48.6)	895 (50.6)	610 (52.0)	0.651
Primary reason for hospital admission, n (%)				
Respiratory	55 (37.7)	783 (44.3)	887 (75.6)	< 0.001
Renal/ Metabolic	18 (12.3)	377 (21.3)	79 (6.7)	< 0.001
Neurological	25 (17.1)	256 (14.5)	7 (0.6)	< 0.001
Cardiovascular	15 (10.3)	120 (6.8)	116 (9.9)	0.007
Digestive	18 (2.3)	157 (8.9)	43 (3.7)	< 0.001
Hematological	6 (4.1)	42 (2.4)	27 (2.3)	0.398
Soft tissue/Skin/Orthopedic	8 (5.5)	28 (1.6)	9 (0.8)	< 0.001
Obstetric gynecological	1 (0.7)	5 (0.3)	6 (0.2)	0.523
COVID-19 on ICU admission, n (%)	44 (30.1)	544 (30.8)	391 (33.3)	0.322
Time / Day of ICU admission, n (%)				
Weekend admission (Saturday / Sunday)	38 (26.0)	1331 (75.3)	887 (75.6)	0.915
Nighttime admission (7 p.m. to 7 a.m.)	80 (54.8)	1017 (57.5)	623 (53.1)	0.057
Late-night admission (0 a.m. to 7 a.m.)	34 (23.3)	516 (29.2)	290 (24.7)	0.015
SAPS 3, median (IQ 25–75%)	40.5 (31.5-51.0)	40.0 (31.0-50.0)	34.0 (27.0-43.0)	< 0.001
SOFA, median (IQ 25–75%)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-4.0)	1.0 (0.0-3.0)	< 0.001
Charlson Comorbidity index, median (IQ 25-75%)	1.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-1.0)	< 0.001
Comorbidity, n (%)				
Systemic arterial hypertension	70 (52.1)	906 (51.2)	582 (50.6)	0.635
Diabetes mellitus	36 (24.7)	428 (24.2)	248 (21.1)	0.135
Immunosuppression	25 (17.1)	266 (15.0)	189 (15.5)	0.642
Neoplasm	15 (10.3)	204 (11.5)	141 (11.7)	0.804
Chronic heart failure	7 (4.8)	88 (5.0)	39(3.3)	0.094

Chronic kidney disease	12 (8.2)	101 (5.7)	50 (4.3)	0.060
COPD	10 (6.8)	94 (5.3)	52 (4.4)	0.334
Coronary artery disease	3 (2.1)	72 (4.1)	22 (1.9)	0.003
Collagenosis	5 (3.4)	52 (2.9)	27 (2.3)	0.501
Dementia	7 (4.8)	51 (2.9)	10 (0.9)	< 0.001
Liver cirrhosis	2 (1.4)	11 (0.6)	7 (0.6)	0.535
MV on the first hour of ICU admission, n (%)	8 (5.5)	110 (6.2)	44 (3.7)	0.013
Vasopressor on the first hour of ICU admission, n (%)	7 (4.8)	90 (5.1)	40 (3.4)	0.092
AKI on the first hour of ICU admission, n (%)	1 (0.7)	18 (1.0)	8 (0.7)	0.611
Glasgow Coma Score below 15, n (%)	21 (14.4)	254 (14.4)	189 (16.1)	0.426
Temperature, °C, median (IQ 25–75%)	36.0 (35.8-36.4)	36.1 (35.7-36.5)	36.0 (35.7-36.5)	0.614
Leukocytes, 10 ³ cells/mm ³ , median (IQ 25–75%)	10.0 (6.9-14.1)	9.9 (7.0-13.6)	9.8 (6.7-13.4)	0.565
Platelets, 10 ³ cells/mm ³ , median (IQ 25–75%)	225.5 (164.2-275.0)	210.0 (168.0-261.8)	210.0 (166.0-258.0)	0.462
Lactate, mg/dL, median (IQ 25–75%)	1.5 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.571

PaO₂: partial pressure of oxygen in the arterial blood; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; SAPS 3:

Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; MV: Invasive mechanical ventilation; ICU: Intensive Care Unit; AKI: Acute kidney injury; IQ 25–75%: interquartile range 25–75%.

Table 2. Multivariate analysis of variables associated with hyperoxemia (PaO₂ > 120 mmHg) among adult clinical critically ill patients

Variable	OR (95% CI)	p-value
Factors associated with PaO ₂ > 120 mmHg		
Age (per year)	1.019 (1.015–1.023)	< 0.001
Primary reason for hospital admission		
Respiratory	1.066 (0.651–1.745)	0.799
Renal/Metabolic	0.225 (0.131–1.387)	< 0.001
Neurological	0.022 (0.009–0.054)	< 0.001
Cardiovascular	0.832 (0.482–1.437)	0.510
Digestive	0.227 (0.126–0.411)	< 0.001
Soft tissue/Skin/Orthopedic	0.325 (0.133–0.792)	0.013
SAPS 3	1.003 (0.994–1.012)	0.506
SOFA	0.881 (0.834–0.930)	< 0.001
Diabetes mellitus	1.104 (0.901–1.352)	0.341
Chronic heart failure	1.341 (0.868–2.074)	0.186
Chronic kidney disease	1.551 (1.017–2.365)	0.041
Coronary artery disease	0.681 (0.396–1.171)	0.165
MV on the first hour of ICU admission	0.782 (0.453–1.351)	0.379
Vasopressor on the first hour of ICU admission	1.174 (0.680–2.208)	0.564
Late-night admission (0 a.m. to 7 a.m.)	0.799 (0.666–0.958)	0.015

PaO₂: partial pressure of oxygen in the arterial blood; SAPS 3: Simplified Acute Physiology

Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; MV: Invasive mechanical ventilation;

ICU: Intensive Care Unit; OR: Odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval.

Table 3. Univariate analysis of acute kidney injury, and invasive mechanical ventilation, vasopressor, and renal replacement therapy needed during ICU stay, hospital-LOS, ICU mortality and hospital mortality among adult clinical critically ill patients with hypoxemia (PaO₂ < 60 mmHg), normoxemia (PaO₂ = 60-120 mmHg) and hyperoxemia (PaO₂ > 120 mmHg) at the intensive care unit admission (n = 3088)

Variable	Hypoxemia (n = 146)	Normoxemia (n = 1768)	Hyperoxemia (n = 1174)	p-value
MV during ICU stay, n (%)	20 (6.0)	189 (56.2)	1571 (57.4)	0.543
Vasopressor during ICU stay, n (%)	20 (5.9)	185 (54.6)	134 (39.5)	0.412
AKI during ICU stay, n (%)	1 (2.3)	29 (65.9)	14 (31.8)	0.447
RRT during ICU stay, n (%)	8 (6.2)	26 (4.0)	53 (8.6)	0.474
Hospital-LOS, days, median (IQ25–75%)	7.0 (4.0-12.0)	8.0 (5.0-14.0)	10.0 (6.0-19.0)	< 0.001
ICU mortality, n (%)	7 (4.8)	124 (7.0)	137 (11.7)	< 0.001
Hospital mortality, n (%)	13 (8.9)	213 (12.0)	222 (18.9)	< 0.001

PaO₂: partial pressure of oxygen in the arterial blood; MV: Invasive mechanical ventilation; ICU: Intensive Care Unit; AKI: acute kidney injury; RRT: renal replacement therapy; Hospital-LOS: Hospital length of stay; IQ 25–75%: interquartile range 25–75%.

Table 4. Univariate analysis of variables associated with hospital mortality among adult clinical critically ill patients (n = 3088)

Variable	Survivors (n = 2640)	Non-survivors (n = 448)	p-value
PaO ₂ at ICU admission, mmHg, median (IQ 25–75%)	105 (84.0-135.0)	120.0 (88.2-149.0)	< 0.001
Hyperoxemia at ICU admission, n (%)	952 (36.1)	222 (49.6)	< 0.001
Age, years, median (IQ 25–75%)	62.0 (43.0-77.0)	77.0 (64.2-85.0)	< 0.001
Female gender, n (%)	1368 (51.8)	208 (46.4)	0.035
Primary reason for hospital admission, n (%)			
Respiratory	1450 (54.9)	275 (61.4)	0.011
Renal/Metabolic	433 (16.4)	41 (9.2)	< 0.001
Neurological	259 (9.8)	29 (6.5)	0.025
Cardiovascular	203 (7.7)	48 (10.7)	0.030
Digestive	182 (6.9)	36 (8.0)	0.383
Hematological	64 (2.4)	11 (2.5)	0.968
Soft tissue/Skin/Orthopedic	37 (1.4)	8 (1.8)	0.530
Obstetric gynecological	12 (0.5)	0 (0.0)	0.153
COVID-19 on ICU admission, n (%)	636 (24.1)	90 (20.1)	0.065
SAPS 3, median (IQ 25–75%)	38.0 (29.0-47.0)	37.0 (29.0-47.0)	0.539
SOFA, median (IQ 25–75%)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-3.0)	0.207
Charlson Comorbidity index, median (IQ 25–75%)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.494

Comorbidity, n (%)			
Systemic arterial hypertension	1302 (49.3)	222 (49.6)	0.927
Diabetes mellitus	621 (23.5)	91 (20.3)	0.136
Immunosuppression	408 (15.5)	72 (16.1)	0.739
Neoplasm	336 (12.7)	53 (11.8)	0.597
Chronic heart failure	114 (4.3)	20 (4.5)	0.888
Chronic kidney disease	145 (5.5)	18 (4.0)	0.197
COPD	139 (5.3)	17 (3.8)	0.189
Coronary artery disease	87 (3.3)	10 (2.2)	0.233
Collagenosis	73 (2.8)	11 (2.5)	0.709
Dementia	58 (2.2)	10 (2.2)	0.963
Liver cirrhosis	16 (0.6)	4 (0.9)	0.484
Invasive mechanical ventilation on the first hour of ICU admission, n (%)	136 (5.2)	26 (5.8)	0.567
Vasopressor on the first hour of ICU admission, n (%)	121 (4.6)	16 (3.6)	0.336
AKI on the first hour of ICU admission, n (%)	25 (0.9)	2 (0.4)	0.293
GCS < 15 at ICU admission, n (%)	376 (14.2)	88 (19.6)	0.003
Temperature, °C, median (IQ 25–75%)	36.1 (35.8-36.5)	36.0 (35.5-36.4)	0.001
Leukocytes, 10 ³ cells/mm ³ , median (IQ 25–75%)	9.8 (6.8-13.5)	10.5 (7.6-13.7)	0.017
Platelets, 10 ³ cells/mm ³ , median (IQ 25–75%)	210.5 (166.8-261.0)	211.0 (167.0-258.2)	0.880
Lactate, mg/dL, median (IQ 25–75%)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.988

COVID-19: Coronavirus Disease 2019; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; ICU: Intensive Care Unit; AKI: Acute kidney injury; PaO₂: partial pressure of oxygen in the arterial blood; IQ 25–75%: interquartile range 25–75%.

Table 5. Multivariate analysis of variables associated with hospital mortality among adult clinical critically ill patients

Variable	OR (95% CI)	p-value
Model 1		
PaO ₂ (per mmHg)	1.003 (1.000–1.006)	0.043
Age (per year)	1.045 (1.038–1.052)	< 0.001
Female gender	0.739 (0.598–0.914)	0.005
Respiratory primary reason for hospital admission	0.634 (0.383–1.050)	0.277
Renal/metabolic primary reason for hospital admission	0.471 (0.300–0.739)	0.001
Neurological primary reason for hospital admission	0.574 (0.349–0.944)	0.077
Cardiovascular primary reason for hospital admission	1.104 (0.703–1.737)	0.668
COVID-19 on ICU admission	1.402 (1.052–1.868)	0.021
Diabetes mellitus	0.907 (0.697–1.180)	0.467
Chronic kidney disease	0.917 (0.541–1.554)	0.747
Glasgow Coma Score below 15	1.240 (0.982–1.565)	0.070
Temperature	0.932 (0.882–0.985)	0.012
Leukocytes (per thousand cells/mm ³)	0.999 (0.989–1.008)	0.779
Model 2		
PaO ₂ > 120 mmHg	1.317 (1.038–1.672)	0.023
Age (per year)	1.045 (1.037–1.052)	< 0.001
Female gender	0.744 (0.601–0.920)	0.006
Respiratory primary reason for hospital admission	0.762 (0.517–1.122)	0.168
Renal/metabolic primary reason for hospital admission	0.466 (0.297–0.731)	0.001
Neurological primary reason for hospital admission	0.626 (0.378–1.036)	0.068
Cardiovascular primary reason for hospital admission	1.050 (0.667–1.652)	0.832
COVID-19 on ICU admission	1.456 (1.086–1.952)	0.012
Diabetes mellitus	0.911 (0.700–1.185)	0.488
Chronic kidney disease	0.915 (0.540–1.552)	0.742
Glasgow Coma Score below 15	1.551 (1.174–2.047)	0.002
Temperature (per °C)	0.932 (0.882–0.985)	0.012
Leukocytes (per thousand cells/mm ³)	0.999 (0.989–1.008)	0.771

PaO₂: partial pressure of oxygen in the arterial blood; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; OR: Odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval.

Supplementary Table S1. Baseline data, hospital length of stay, intensive care unit mortality, and hospital mortality among adult clinical critically ill patients (n = 3088).

Variable	Todos (n = 3088)
Age, years, mean (SD) median (IQ 25–75%)	62.2 (20.2) 65.0 (46.0-79.0)
Female gender, n (%)	1576 (51.0)
Primary reason for hospital admission, n (%)	
Respiratory	1725 (55.9)
Renal/Metabolic	474 (15.3)
Neurological	288 (9.3)
Cardiovascular	251 (8.1)
Digestive	218 (7.1)
Hematological	75 (2.4)
Soft tissue/Skin/Orthopedic	45 (1.4)
Obstetric gynecological	12 (0.4)
COVID-19 on ICU admission, n (%)	979 (31.7)
SAPS 3, mean (SD) median (IQ 25–75%)	39.2 (14.0) 38.0 (29.0-47.0)
SOFA, mean (SD) median (IQ 25–75%)	2.3 (2.2) 2.0 (1.0-3.0)
Charlson Comorbidity index, mean (SD) median (IQ 25–75%)	1.0 (1.8) 0.0 (0.0-1.0)
Comorbidity, n (%)	
Systemic arterial hypertension	1524 (49.4)
Diabetes mellitus	712 (23.1)
Immunosuppression	480 (15.5)
Neoplasm	389 (12.6)
Chronic heart failure	134 (4.3)
Chronic kidney disease	163 (5.3)
COPD	156 (5.1)
Coronary artery disease	97 (3.1)
Collagenosis	84 (2.7)
Dementia	68 (2.2)

Liver cirrhosis	20 (0.6)
MV on the first hour of ICU admission, n (%)	162 (5.2)
Vasopressor on the first hour of ICU admission, n (%)	137 (4.4)
AKI on the first hour of ICU admission, n (%)	27 (0.9)
Glasgow Coma Score below 15, n (%)	464 (15.0)
Temperature, °C, mean (SD) median (IQ 25–75%)	36.0 (1.5) 36.1 (35.7-36.5)
Leukocytes, 10 ³ cells/mm ³ mean (SD) median (IQ 25–75%)	11.1 (11.0) 9.9 (6.9-13.6)
Platelets, 10 ³ cells/mm ³ mean (SD) median (IQ 25–75%)	221.8 (94.6) 211.0 (167.0-260.0)
Lactate, mg/dL mean (SD) median (IQ 25–75%)	1.7 (1.1) 1.0 (1.0-2.0)
PaO ₂ , mmHg, mean (SD) median (IQ 25–75%)	112.3 (39.1) 107.0 (84.0-137.0)
Classification according to the PaO ₂ at ICU admission, n (%) < 60 mmHg 60-120 mmHg >120 mmHg	146 (4.7) 1768 (57.3) 1174 (38.0)
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg, mean (SD) median (IQ 25–75%)	430.0 (175.9) 414.3 (303.6-547.6)
Day / Time of ICU admission, n (%) Weekend admission (Saturday / Sunday) Nighttime admission (7 p.m. to 7 a.m.) Late-night admission (0 a.m. to 7 a.m.)	757 (24.3) 1720 (55.3) 840 (27.2)
Hospital-LOS, days, median (IQ 25–75%)	8.0 (5.0-16.0)

ICU mortality, n (%)	337 (8.7)
Hospital mortality, n (%)	448 (14.5)

COVID-19: Coronavirus Disease 2019; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ICU: Intensive Care Unit; AKI: Acute kidney injury; PaO₂: partial pressure of oxygen in the arterial blood; PaO₂/FiO₂: partial pressure of oxygen in the arterial blood partial pressure of oxygen in the arterial blood to the inspired oxygen fraction; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; MV: Invasive mechanical ventilation; Hospital-LOS: Hospital length of stay; SD: Standard deviation; IQ 25–75%: interquartile range 25–75%.

Supplementary Table S2. Post-hoc comparisons of variables associated with hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), normoxemia ($\text{PaO}_2 = 60\text{-}120$ mmHg) and hyperoxemia ($\text{PaO}_2 > 120$ mmHg) at the intensive care unit admission among adult clinical critically ill patients (n = 3088)

Variable	Hypoxemia versus Normoxemia	Hypoxemia versus Hyperoxemia	Normoxemia versus Hyperoxemia
	p-value	p-value	p-value
Age, years, median	0.222	0.019	< 0.001
Primary reason for hospital admission			
Respiratory	0.121	< 0.001	< 0.001
Renal/Metabolic	0.010	0.014	< 0.001
Neurological	0.186	< 0.001	< 0.001
Cardiovascular	0.114	0.881	0.002
Digestive	0.165	< 0.001	< 0.001
Soft tissue/Skin/Orthopedic	0.001	< 0.001	0.051
Late-night admission (0 a.m. to 7 a.m.)	0.130	0.708	0.008
SAPS 3	0.767	< 0.001	< 0.001
SOFA	0.202	0.001	< 0.001
Charlson Comorbidity index	0.408	0.004	< 0.001
Coronary artery disease	0.227	0.880	0.001
Dementia	0.196	< 0.001	< 0.001
MV on the first hour of ICU admission	0.720	0.310	0.003

PaO_2 : partial pressure of oxygen in the arterial blood; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; MV: Invasive mechanical ventilation; ICU: Intensive Care Unit.

Supplementary Table S3. Post-hoc comparisons of Hospital-LOS, ICU mortality, hospital mortality between patients with hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), normoxemia ($\text{PaO}_2 = 60\text{-}120$ mmHg) and hyperoxemia ($\text{PaO}_2 > 120$ mmHg) at the intensive care unit admission among adult clinical critically ill patients (n = 3088)

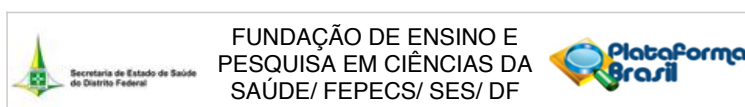
Variable	Hypoxemia versus Normoxemia	Hypoxemia versus Hyperoxemia	Normoxemia versus Hyperoxemia
	p-value	p-value	p-value
Hospital-LOS, days, median (IQ25–75%)	0.254	< 0.001	< 0.001
ICU mortality, n (%)	0.307	0.012	< 0.001
Hospital mortality, n (%)	0.258	0.003	< 0.001

Hospital-LOS: Hospital length of stay; ICU: Intensive Care Unit.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hiperoxemia na admissão na UTI foi um achado frequente em pacientes críticos, ocorrendo em aproximadamente quatro em cada dez pacientes clínicos admitidos na unidade de terapia. Esta condição esteve independentemente associada a aumento da mortalidade hospitalar, mesmo quando avaliada em um momento precoce como na admissão na UTI. Além disso, a idade e a doença renal crônica foram independentemente associadas a uma maior chance de hiperoxemia, enquanto o aumento do escore de disfunções orgânicas, admissão na madrugada e internações por motivos renais/metabólicos, neurológicos, digestivos e de tecidos moles/pele/ortopédicos foram independentemente associados a uma chance menor de hiperoxemia. Além de representar um custo desnecessário, esses achados reforçam as consequências adversas da administração excessiva de oxigênio e a importância de os profissionais de saúde estarem atentos à possibilidade de hiperoxemia em pacientes que recebem oxigenoterapia e adotarem medidas para evitar e monitorar essa condição.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
(CEP/FEPECS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ajustes da oxigenoterapia nos pacientes críticos agudos: efeitos da hipoxemia e hiperoxemia nas primeiras 24 horas da admissão

Pesquisador: CARLOS DARWIN GOMES DA SILVEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15272919.7.0000.5553

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.730.715

Apresentação do Projeto:

Trata-se de 2ª versão, de relatoria executada por membro do CEP, que retorna para atendimento de pendências. Número do Parecer: 3.400.441

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Primário:

Avaliar a associação entre hipoxemia ou hiperoxemia durante as primeiras 24 horas da admissão na unidade de terapia intensiva e a mortalidade de pacientes críticos.

Objetivo Secundário:

(a) Avaliar a incidência de hipoxemia e hiperoxemia em pacientes críticos nas primeiras 24 horas de admissão na UTI. (b) Avaliar a associação entre a mortalidade de pacientes críticos e a hiperoxemia ou hipoxemia nas primeiras 24 horas de admissão na UTI de acordo com a causa da insuficiência respiratória. (c) Avaliar a relação entre a causa de admissão na UTI e a ocorrência de hipoxemia ou hiperoxemia nas primeiras 24 horas de admissão na UTI. (d) Avaliar a ocorrência de complicações apresentadas por pacientes críticos que apresentaram hipoxemia ou hiperoxemia nas primeiras 24 horas de admissão na UTI."

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

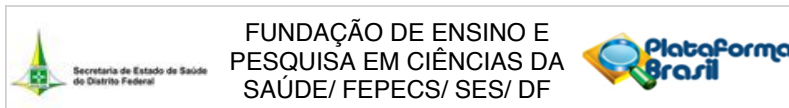
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

CEP: 70.710-904

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.730.715

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

Embora todo estudo envolvendo seres humanos não esteja isento de danos aos sujeitos, os riscos decorrentes desse estudo são pequenos, pois trata-se de um estudo não intervencional tipo coorte prospectivo no qual os dados serão coletados diretamente do prontuário eletrônico sem contato direto com o sujeito de pesquisa ou participação direta na assistência médica aos pacientes. Todos dados coletados durante o estudo fazem parte dos protocolos operacionais de padrão de atendimento (já incluídos nos check lists de acompanhamento diário) dos pacientes internados na UTI Adulto do Hospital Santa Luzia Rede D'Or São Luiz DF.

Benefícios:

Espera-se que este estudo possa contribuir para um melhor conhecimento dos efeitos da hiperoxemia em pacientes críticos, fato que, ao contrário da hipoxemia, é muitas vezes negligenciado na assistência de pacientes críticos. Assim como, auxiliar na definição de metas de oxigenação (PaO₂ e SaO₂) durante a aplicação de oxigênio suplementar em pacientes com insuficiência respiratória aguda. Espera-se ainda como produto da pesquisa a apresentação de temas livres em congressos nacionais e internacionais, bem como de artigos para periódicos científicos nacionais e internacionais. Ademais, espera-se que o projeto contribua para formação de estudantes no âmbito do Programa de Iniciação Científica da Escola Superior de Ciências da Saúde."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

"Metodologia Proposta:

Estudo observacional, prospectivo, do tipo coorte que será conduzido no período de agosto de 2019 a julho 2021 na UTI Adulto do Hospital Santa Luzia Rede D'Or São Luiz DF que possui 50 leitos, localizada em Brasília-DF, Brasil. A amostra estimada é de aproximadamente 1000 pacientes. O estudo prevê aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) da Secretaria de Estado de Saúde do DF (SESDF) e dispensa de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo paciente ou responsável, pela natureza não intervencional. Trata-se de amostra consecutiva que incluirá todos

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS	CEP: 70.710-904
Bairro: ASA NORTE	
UF: DF	Município: BRASILIA
Telefone: (61)2017-2127	E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

Página 02 de 05

Continuação do Parecer: 3.730.715

os pacientes internados na UTI Adulto do Hospital Santa Luzia Rede D'Or São Luiz DF no período do estudo. Serão excluídos pacientes com idade menor que 18 anos e os transferidos para outras UTI. Serão coletados e analisados os seguintes dados relativos a cada paciente:

idade, gênero, altura, peso, índice de massa corporal, diagnósticos principais, diagnósticos secundários, escores de gravidade Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) e Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), comorbidades (diabetes mellitus, doença renal crônica, neoplasia e síndrome da imunodeficiência adquirida), disfunções orgânicas por meio do escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), tipo de internação (médica ou cirúrgica), necessidade de ventilação mecânica, modo ventilatório inicial (pressão controlada, volume controlado ou pressão de suporte), tempo de uso de ventilação mecânica, parâmetros de monitorização da mecânica ventilatória (pressão de pico, pressão de platô e pressão expiratória final positiva). Necessidade de traqueostomia para desmame do suporte ventilatório, tempo de permanência na UTI, desenvolvimento de infecção nosocomial, desenvolvimento de síndrome de desconforto respiratório agudo, sepse e choque séptico durante a internação hospitalar, necessidade de uso de aminas vasoativas (noradrenalina, dobutamina ou dopamina), tempo de permanência na UTI e hospitalar, mortalidade em 28 dias, na UTI e hospitalar. Serão ainda avaliados resultados de marcadores laboratoriais (lactato sérico, glicemia, sódio sérico, potássio sérico, hematócrito, leucograma, creatinina sérica, pH arterial, pressão arterial de oxigênio, excesso de base no sangue arterial, bicarbonato no sangue arterial e saturação arterial de oxigênio).

Hiperóxia será definida como PaO₂ acima de 100 mmHg e hipóxia como PaO₂ abaixo de 60 mmHg."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto: Adequada

Termo de Anuência Institucional: Adequado

Currículos: adequado

Riscos e Benefícios: inadequado (corrigido nessa versão)

TCLE: pede dispensa

Cronograma e Financiamento: início: 01/08/19 fim: 31/03/2021 - Financiamento: Próprio

Recomendações:

Na versão anterior, o relator do CEP-FEPCS recomendou: PENDENTE

Lista de inadequações:

1) O Projeto básico relata que os riscos são mínimos, pois se trata de pesquisa em prontuários,

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS Bairro: ASA NORTE UF: DF Município: BRASILIA Telefone: (61)2017-2127	CEP: 70.710-904 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com
---	---

Continuação do Parecer: 3.730.715

porém não define quais seriam esses riscos mínimos, nem quais medidas seriam adotadas para mitigá-los.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto Aprovado

(A equipe atendeu à pendências apontadas anteriormente)

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo.

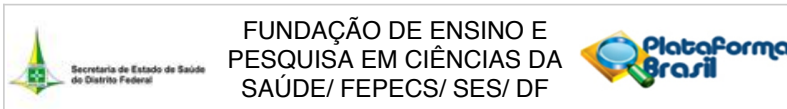
O pesquisador deverá encaminhar relatório parcial e final de acordo com o desenvolvimento do projeto da pesquisa, conforme Resolução CNS/MS nº 466 de 2012.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1373244.pdf	30/10/2019 17:12:36		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_OXIGENOTERAPIA.pdf	30/10/2019 17:11:52	Fábio Ferreira Amorim	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_OXIGENOTERAPIA.pdf	30/10/2019 17:10:40	Fábio Ferreira Amorim	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_OXIGENOTERAPIA.pdf	30/10/2019 13:09:08	Fábio Ferreira Amorim	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Ajustes_da_Oxigenoterapia.pdf	30/10/2019 12:40:45	Fábio Ferreira Amorim	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Carlos_Darwin_Gomes_da_Silveira.pdf	07/06/2019 10:20:51	Fábio Ferreira Amorim	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Fabio_Ferreira_Amo	07/06/2019	Fábio Ferreira	Aceito

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)2017-2127 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.730.715

Outros	rim.pdf	10:20:32	Amorim	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Lumie.pdf	07/06/2019 10:18:27	Fábio Ferreira Amorim	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Laura.pdf	07/06/2019 10:17:37	Fábio Ferreira Amorim	Aceito
Outros	Oxigenoterapia_TERMO_DE_COMPROMISSO.pdf	07/06/2019 10:17:00	Fábio Ferreira Amorim	Aceito
Outros	Oxigenoterapia_TERMO_DE_ANUENCIAMENTO.pdf	07/06/2019 10:16:40	Fábio Ferreira Amorim	Aceito
Outros	Oxigenoterapia_CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO.pdf	07/06/2019 10:16:11	Fábio Ferreira Amorim	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 27 de Novembro de 2019

Assinado por:
Marcondes Siqueira Carneiro
(Coordenador(a))

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)2017-2127 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com