



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**GABRIELA FREITAS VALVERDE**

**OXIGENOTERAPIA CONSERVADORA VERSUS LIBERAL EM PACIENTES  
VENTILADOS MECANICAMENTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM  
METANÁLISE**

**Salvador**

**2022**

**GABRIELA FREITAS VALVERDE**

**OXIGENOTERAPIA CONSERVADORA VERSUS LIBERAL EM PACIENTES  
VENTILADOS MECANICAMENTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM  
METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação parcial do 4º ano de medicina.

Orientador: Profa. Dra. Iura Gonzalez Nogueira Alves

**Salvador  
2022**

GABRIELA FREITAS VALVERDE

OXIGENOTERAPIA CONSERVADORA VERSUS LIBERAL EM PACIENTES  
VENTILADOS MECANICAMENTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM  
METANÁLISE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Graduação em Medicina da Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde Pública como  
requisito para aprovação parcial do 4º ano de  
medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Iura Gonzalez Nogueira  
Alves

Data de aprovação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Banca Examinadora

---

Iura Gonzalez Nogueira Alves – Orientadora  
Doutora em Ciências da Saúde – EBMSP

---

Diego Ribeiro Rabelo  
Doutor em Medicina e Saúde Humana – EBMSP

---

Nome do 3º componente da banca  
Titulação / Instituição

Dedico esse trabalho a minha avó paterna, aos meus familiares, amigos, a minha professora orientadora e a todos que estiveram comigo durante todo o processo de confecção.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer, primeiramente, a minha orientadora, Iura Gonzalez, não apenas pela orientação e transmissão de conhecimentos essenciais para essa jornada, mas também por todo o apoio e compreensão; fez dessa experiência algo enriquecedor e prazeroso. É uma referência para mim e tem minha eterna admiração.

Agradeço aos meus amigos e ao meu namorado por estarem comigo, pela companhia e pelo suporte quando mais precisei.

Também gostaria de expressar toda a minha gratidão a minha família, por todo o incentivo e compreensão frente ao período de maiores demandas acadêmicas e acolhimento frente às adversidades. Gostaria de fazer um agradecimento especial a minha avó paterna, que faleceu poucos meses antes da entrega deste trabalho, o faço em dedicatória a ela.

Muito obrigada, vovó, por ser uma das maiores incentivadoras da minha jornada rumo à Medicina, por ter me impulsionado a ser a minha melhor versão e por ser nosso porto seguro, mesmo não estando mais entre nós. O mundo, com certeza, se tornou um lugar melhor após a sua passagem aqui na terra.

## Resumo

**Introdução:** O uso de oxigênio suplementar, referente protocolo de oxigenoterapia liberal, pode causar danos em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Assim, uma modalidade de oxigenoterapia conservadora, com níveis mais restritos de oxigênio surge como uma possível alternativa para redução de mortalidade em um crescente número de estudos. **Objetivos:** Sumarizar evidências acerca da mortalidade de pacientes em ventilação mecânica submetidos oxigenoterapia conservadora em comparação àqueles submetidos a oxigenoterapia liberal e apresentar informações sobre o impacto dessas em desfechos como tempo de internamento na UTI, dias livres de ventilação mecânica (VM) e piora da função pulmonar. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados através da busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library, Lilacs/bvs, PEDro e Sciencedirect. A avaliação da qualidade metodológica se deu com uso da escala *Risk of bias tools* (Rob2) e do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A estimativa de efeito da mortalidade foi expressa com Risco Relativo e *Odds Ratio*, enquanto a das outras variáveis foi expressa por meio da diferença de média entre os grupos. A metanálise dos dados foi realizada com o software *Review Manager* versão 5.3 (*Cochrane Collaboration*). **Resultados:** Foram incluídos 15 ensaios clínicos randomizados. Estudos individuais sugerem que não há diferença entre os grupos em relação à mortalidade, ao tempo de permanência em UTI e aos dias livres de ventilação mecânica. Na metanálise, a oxigenoterapia conservadora não mostrou diferença significativa na mortalidade, quando comparada a oxigenoterapia liberal (1,01 m 95% IC: 0,94 a 1,08; N = 5864). Também não houve diferença significativa na mortalidade na análise de subgrupo de ventilação invasiva (1,02 m 95%: 0,91 a 1,15; N = 2009) e de ventilação invasiva e não invasiva (1,00 m 95%: 0,92 a 1,08; N = 3855). **Conclusão:** Não houve redução significativa na mortalidade dos pacientes submetidos ao protocolo de oxigenoterapia conservador em comparação ao liberal.

**Palavras-chave:** Respiração artificial. Oxigenoterapia. Mortalidade.

## Abstract

**Introduction:** The use of supplemental oxygen, commonly used in the liberal oxygen therapy protocol, can cause harm to patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU). Thus, a conservative oxygen therapy modality, with more restricted levels of oxygen, appears as a possible alternative to reduce mortality in a growing number of studies. **Objectives:** Summarize evidence on mortality in mechanically ventilated patients undergoing conservative oxygen therapy compared to those undergoing liberal oxygen therapy and present information on their impact on outcomes such as ICU length of stay, MV-free days, and decrease in pulmonary function. **Methods:** A systematic review with meta-analysis performed by searching for randomized clinical trials in MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library, Lilacs/bvs, PEDro and Sciencedirect databases. The evaluation of methodological quality was carried out using the Risk of bias tools 2 (Rob2) scale and the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. The estimation of the mortality effect was expressed as Relative Risk, while the other variables was expressed as the mean difference between the groups. Data meta-analysis was performed using Review Manager software version 5.3 (Cochrane Collaboration). **Results:** Data from fifteen randomized clinical trials were included. Individual studies suggest that there is no difference between the groups in mortality, ICU length of stay and MV-free days. In the meta-analysis, conservative oxygen therapy showed no significant difference in mortality when compared to liberal oxygen therapy (1.01 m 95% CI: 0.94 to 1.08; N = 5864). There was also no significant difference in mortality in the subgroup analysis of invasive ventilation (1.02 m 95%: 0.91 to 1.15; N = 2009) and invasive and non-invasive ventilation (1.00 m 95%: 0.92 to 1.08; N = 3855). **Conclusion:** There was no statistically significant reduction in mortality of patients in the conservative oxygen therapy protocol compared to the liberal protocol.

**Keywords:** Artificial respiration. Oxygen inhalation therapy. Mortality.

## SUMÁRIO

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b>                               | <b>8</b>  |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS</b>                                | <b>11</b> |
| 2.1      | Objetivo Primário                               | 11        |
| 2.2      | Objetivos Secundários                           | 11        |
| <b>3</b> | <b>REVISÃO DE LITERATURA</b>                    | <b>12</b> |
| <b>4</b> | <b>MÉTODOS</b>                                  | <b>17</b> |
| 4.1      | Desenho de estudo                               | 17        |
| 4.2      | Fonte de dados e estratégia de pesquisa         | 17        |
| 4.3      | Critérios de elegibilidade                      | 18        |
| 4.4      | Identificação e seleção dos estudos             | 18        |
| 4.5      | Armazenamento e extração de dados               | 19        |
| 4.6      | Considerações éticas                            | 20        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS</b>                               | <b>21</b> |
| 5.1      | Seleção dos estudos                             | 21        |
| 5.2      | Características dos estudos incluídos           | 22        |
| 5.3      | Risco de vieses nos estudos                     | 28        |
| 5.4      | Resultado individual dos estudos                | 29        |
| 5.5      | GRADE: qualidade da melhor evidência disponível | 33        |
| 5.6      | Síntese quantitativa                            | 34        |
| <b>6</b> | <b>DISCUSSÃO</b>                                | <b>41</b> |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSÃO</b>                                | <b>46</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS</b>                              | <b>47</b> |



## 1 INTRODUÇÃO

Pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) comumente são submetidos à Ventilação Mecânica (VM) como um método de suporte para o tratamento em casos de insuficiência respiratória aguda (IRpA) ou crônica agudizada. Cabe destacar que o quadro de IRpA pode ser secundário a diferentes doenças de base, como doenças pulmonares, cardíacas, renais, entre outras comorbidades<sup>1</sup>. Seu principal objetivo é a manutenção das trocas gasosas através da correção de hipoxemia e de acidose respiratória associada a hipercapnia, de modo a aliviar o trabalho das musculatura respiratória<sup>1,2</sup>. Assim, quando os níveis de saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) caem para além dos limites fisiológicos, faz-se necessário iniciar a oxigenoterapia, de modo a tentar reverter o quadro de hipoxemia e atingir o valor habitual de 94 a 98%, considerado o ideal<sup>3</sup>.

A administração de oxigênio para pacientes em situação crítica, inicialmente empregada em casos de pneumonia<sup>4</sup>, possui uso recorrente na prática clínica contemporânea, sendo comumente utilizada para corrigir situações hipoxêmicas por meio de uma terapia mais liberal<sup>5</sup>. Desse modo, muitos pacientes podem ser expostos a níveis mais elevados que os considerados normais de fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) e pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), que os levam a um quadro de hiperóxia, que assim como a hipoxemia, também foge dos limites considerados fisiológicos<sup>6</sup>. Embora os efeitos deletérios que esse excesso de oxigênio (O<sub>2</sub>) pode causar sejam de conhecimento de boa parte dos profissionais de saúde, uma grande parcela de seus pacientes em UTI são expostos a hiperóxia, revelando o quão enraizada é a cultura da terapia liberal na prática clínica, mesmo não sendo baseada em evidências sólidas<sup>7</sup>. Além disso, também foi demonstrado que o nível de vigilância empregado na prevenção de níveis elevados de SpO<sub>2</sub> é menor do que o empregado na prevenção da baixa SpO<sub>2</sub> em pacientes adultos<sup>6</sup>.

Essa exposição dos pacientes a hiperóxia desnecessária pode levar a um efeito iatrogênico, uma vez que a elevação dos níveis de FiO<sub>2</sub> e SpO<sub>2</sub> para além dos limites fisiológicos pode causar danos ao paciente<sup>8</sup>. Isso porque os mecanismos celulares e fisiológicos associados a “toxicidade do oxigênio” promovem alterações histopatológicas, como lesão do parênquima pulmonar pela ação de radicais livres

de oxigênio, ativação de vias de apoptose programada, atelectasia, depuração mucociliar prejudicada, traqueobronquite, piora de lesão pulmonar aguda, aumento da produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, aumento de leucotrienos e neutrófilos alveolares, assim como o “vazamento” alvéolo-capilar decorrente de fibrose do tecido causada pelo aumento da produção de fibronectina e fatores de crescimento dos macrófagos alveolares, com o aparecimento de membranas de fibrina em autópsia e um aumento do peso pulmonar, cuja primeira descrição remonta de 1849<sup>9-13</sup>. No estudo realizado em coelhos de Sinclair *et al.* (2004)<sup>14</sup>, foi visto que o grupo submetido à hiperóxia apresentou redução na relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e aumentou o escore de lesão pulmonar, número de leucócitos polimorfonucleares, concentração de oncogene relacionado ao crescimento- $\alpha$  e proteína quimiotática de monócitos-1 no fluido broncoalveolar. Além disso, também pode haver uma toxicidade sistêmica, uma vez que tem sido associado também a um aumento da resistência vascular, diminuição do débito cardíaco, redução do fluxo sanguíneo do miocárdio, renal e cerebral<sup>3,15</sup>. Desse modo, uma terapia liberal de oxigênio pode estar associada a uma maior morbimortalidade de pacientes com quadro crítico em UTI<sup>16</sup>.

Assim, considerando os efeitos deletérios do oxigênio suplementar e da hiperoxemia, uma modalidade conservadora de oxigenoterapia, baseada em níveis mais restritos de FiO<sub>2</sub> e SpO<sub>2</sub>, vem sendo testada como uma alternativa ao uso excessivo de oxigênio<sup>17,18</sup>. Uma coorte importante de 2017 apresentou resultados do aumento de mortalidade e de tempo em VM em decorrência da hiperóxia<sup>19</sup>. Desse modo, uma série de ensaios clínicos de pequeno e médio porte foram realizados, sendo que sua maioria não mostrou diferença estatística entre as duas terapias<sup>20-23</sup>, embora um estudo tenha mostrado diferença entre os grupos<sup>24</sup>. Assim, Guidelines inconsistentes, sem a presença um consenso bem estabelecido na literatura acerca do uso do oxigênio suplementar e seus limites, predominam como guia do manejo de pacientes internados em VM<sup>25,26</sup>. Além disso, embora outras revisões sistemáticas parecidas tenham sido desenvolvidas e publicadas, a presença de falha no critério de seleção dos estudos (com a inclusão de estudos observacionais), a não inclusão de outros estudos elegíveis mais recentes, e a utilização de uma escala de análise de risco de viés desatualizada podem ter comprometido seus resultados e conferido uma menor

confiança aos achados <sup>27-30</sup>. Nesse contexto, faz-se necessária a realização de uma nova revisão sistemática com metanálise, que sumarize as todas as evidências disponíveis até então, exclusivamente de ensaios clínicos controlados e aleatorizados, que comparem a oxigenoterapia conservadora *versus* liberal para a mortalidade de pacientes em VM e utilize a escala de análise de risco de viés mais atual. Para tanto, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão sistemática com metanálise que compare as modalidades de oxigenoterapia conservadora e liberal para a mortalidade de pacientes internados em ventilação mecânica.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Primário**

Sumarizar evidências acerca da mortalidade de pacientes em ventilação mecânica submetidos à oxigenoterapia conservadora em comparação àqueles submetidos à oxigenoterapia liberal.

### **2.2 Objetivos Secundários**

Apresentar informações sobre o impacto da oxigenoterapia conservadora em relação à liberal em desfechos como tempo de internamento na UTI, dias livres de VM e piora de função pulmonar.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

A insuficiência respiratória em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) comumente está associada a um quadro de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), cuja primeira descrição oficial das manifestações clínicas foi realizada em 1967<sup>31</sup>, com uma melhor descrição feita em estudos posteriores, como a coorte internacional LUNG SAFE, em que foram obtidos dados importantes de que 1 a cada 10 admissões na UTI são decorrentes da síndrome, assim como o dado de que ela representa 23,4% dos pacientes que necessitam de Ventilação Mecânica (VM)<sup>32</sup>. Essa condição clínica é marcada por um processo complexo que se desenvolve a partir de uma Lesão Pulmonar Aguda (LPA), caracterizada pela presença de, entre outros fatores, hipoxemia<sup>21</sup>. Além disso, ela pode ser decorrente de diversas etiologias e, caso não controlada, pode levar o paciente a óbito<sup>21</sup>.

A hipóxia é conceituada como o suprimento insuficiente de O<sub>2</sub> em determinado compartimento, podendo esse ser os alvéolos ou outros tecidos<sup>3</sup>. Ela é dividida de acordo com suas quatro principais causas em hipoxêmica, anêmica, estagnada ou histotóxica, de modo que a primeira pode ser resolvida com a oxigenoterapia<sup>3</sup>. Essa primeira causa é, como o próprio nome descreve, advinda da hipoxemia, que é definida como o achado de baixos valores de saturação ou pressão parcial de oxigênio no sangue, cujos valores de referência mais usados são PaO<sub>2</sub><60 mm Hg (8 kPa) ou SpO<sub>2</sub><90%, de modo que foi demonstrada um aumento da mortalidade de pacientes com saturação <90% em relação àqueles com saturação >90% de 4 a 7 meses<sup>21</sup>. Esse estado promove alterações tanto a nível pulmonar quando sistêmico, aumentando o risco de desenvolver hipertensão pulmonar, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidose láctica, coma e necrose tubular aguda<sup>3</sup>.

No contexto da terapia intensiva, o suporte mecânico de órgãos é uma estratégia de extrema importância<sup>35</sup>. Assim, pacientes com insuficiência respiratória podem ser submetidos à ventilação mecânica, de maneira que a respiração e as trocas gasosas que antes estavam dificultadas recebam um auxílio externo em sua função<sup>35,36</sup>. Antes das máquinas capazes de auxiliar na respiração serem construídas, o pensamento acerca do que era a respiração e seu impacto na

manutenção da homeostase corpórea tem registros desde o segundo século d.C. com o médico e cientista grego Galeno <sup>37</sup>. A partir dessa época, pouco conhecimento novo havia sido produzido até Andreas Vesalius, em 1543, publicar o tratado de anatomia *De Humani Corporis Fabrica*, no qual pode ser encontrado um referencial para os conceitos atuais de ventilação de pressão positiva e o funcionamento da VM em UTIs, com a descrição de como seria feita a passagem do tubo pela traqueia <sup>38</sup>. Também houveram modelos de ventiladores de pressão negativa (“pulmões de ferro”) sendo construídos no início do século XX <sup>39</sup>, mas foram técnicas parecidas com a de Vesalius que revolucionaram durante epidemias de poliomielite, com redução da mortalidade de 87% para 40% <sup>40,41</sup>. Com o tempo, a tendência é que os ventiladores se tornem cada vez menores, mais eletrônicos e fáceis de manusear, assim otimizando ainda mais o processo de suporte do paciente <sup>41</sup>.

A VM permite que o paciente em hipoxemia receba uma fração de FiO<sub>2</sub> de 0,21 até 1,0, variando de acordo com a sua necessidade <sup>35</sup>. A oxigenoterapia ganha destaque nesse contexto de paciente hipoxêmico por se tratar de uma forma de manter a sua oxigenação adequada e controlar as concentrações de O<sub>2</sub> no seu sangue, de modo que a PaO<sub>2</sub> de referência para diagnóstico de hipoxemia varia entre 60 e 75 mmHg e pode ser corrigida para os valores fisiológicos de 80 a 100 mmHg a nível do mar <sup>42,43</sup>. Assim, o uso de oxigenoterapia é responsável por reduzir o tempo de internamento e a mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente <sup>35</sup>.

Entretanto, assim como a sua diminuição, o excesso de oxigenação também é deletério para o organismo <sup>9</sup>. A hiperóxia é uma condição em que o organismo é exposto a uma quantidade excessiva de oxigênio para além dos níveis fisiológicos, que gera, por consequência, uma elevada PaO<sub>2</sub> e hiperoxemia <sup>44</sup>. Essa exposição, embora comum na prática intensivista, leva a um aumento na mortalidade e nos dias de ventilação mecânica dos pacientes internados, devido a uma série de alterações orgânicas prejudiciais à homeostase corpórea <sup>19</sup>. Essas alterações foram primeiramente observadas em estudos feitos em animais, em que foram observadas alterações histopatológicas semelhantes às presentes na SDRA e doenças pulmonares, com achados característicos de alta permeabilidade à

edema, formação de membrana hialina, lesões vasculares pulmonares e eventual fibrose pulmonar <sup>45</sup>.

Sabe-se que um importante elemento envolvido na patogênese da lesão pulmonar decorrente da hiperoxemia é a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs), como o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e o radical hidroxila (OH) <sup>46</sup>. Além das EROs, outro fator marcante da lesão do parênquima é a apoptose e necrose celular decorrentes da exposição à hiperóxia <sup>46</sup>. O processo de apoptose decorre tanto de uma via mitocondrial pela ativação da caspase-9 quanto de uma via extrínseca por meio da caspase-8, ambas ativadas em situações hiperoxêmicas <sup>47</sup>. Outra alteração desse estado é o aumento da expressão de diversas citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , fatores de crescimento endotelial, assim como a estimulação da imunidade inata, criando um ambiente pró-inflamatório <sup>9</sup>. Também há um aumento do vazamento alvéolo-capilar decorrente do aumento da concentração de proteínas, sobretudo de albumina, nas vias aéreas inferiores, com um influxo significativo observado na superfície epitelial após cerca de 17 horas de exposição <sup>10</sup>. O dano as células do parênquima pulmonar ocorre provavelmente pela ação de células inflamatórias ativadas no processo, como macrófagos, juntamente com o surgimento de edema e fibrose tecidual, a qual ocorre devido a liberação de fibronectina pelos macrófagos alveolares produtores fatores de crescimento, de modo que ocorre a ativação do ciclo celular de fibroblastos residentes que passam a produzir matriz extracelular e colágeno <sup>10</sup>.

Esses e outros processos contribuem para danificação pulmonar e o menor sobrevida do paciente exposto a níveis muito elevados de oxigênio, de forma que um maior controle na sua oferta é necessário para evitar um aumento do risco basal de mortalidade desses pacientes através de uma estratégia mais restritiva de oxigenoterapia <sup>9</sup>. Embora a informação do perigo da hiperoxemia sejam amplamente difundida entre os profissionais de saúde, uma boa parcela ainda opta por fornecer oxigênio suplementar por meio de uma estratégia mais liberal de oxigenoterapia como uma maneira mais agressiva de oxigenar o tecido, informação que pode ser visto em estudos em que mais da metade dos pacientes foram submetidos a uma PaO<sub>2</sub> mais elevada que o nível aceitável relatado pelos

profissionais <sup>7</sup> e não tiveram sua FiO<sub>2</sub> diminuída de imediato quando seus valores se elevaram para além dos níveis fisiológicos <sup>48</sup>. Além disso, há dados na literatura de que existe uma menor vigilância da equipe de médicos e enfermeiros de níveis altos de SpO<sub>2</sub> em relação à vigilância empregada a baixos níveis de SpO<sub>2</sub> <sup>6</sup>. Isso porque ainda não há Guidelines consistentes que apresentem recomendações com evidências de qualidade para os níveis adequados de oxigenação que evitem tanto a hipóxia quanto a hiperóxia <sup>3,25,26</sup>.

Desse modo, visto a necessidade de se implementar uma modalidade de oxigenoterapia conservadora, se fazia necessário testar a sua viabilidade e segurança <sup>49</sup>. Assim, foram realizados estudos com esse objetivo e obtidos dados de que essa nova estratégia era viável e livre de desfechos bioquímicos, fisiológicos e clínicos adversos, ao mesmo tempo que permitia uma redução da exposição excessiva ao O<sub>2</sub> <sup>18,50</sup>. Após isso, foi analisada a segurança e eficácia para redução de mortalidade dessa modalidade em comparação à liberal, através de ensaios clínicos randomizados. Em um pequeno estudo multicêntrico australiano foi observado que manter as saturações de 88 a 92% mantidas no grupo de terapia conservadora não apresentava danos evidentes quando comparado a níveis maiores ou iguais a 96% mantidos no grupo de terapia liberal, sendo uma alternativa viável <sup>17</sup>. Já em um estudo italiano, os resultados evidenciaram que a mortalidade foi menor no grupo conservador com PaO<sub>2</sub> entre 70 e 100mmHg que no grupo liberal, com até 150 mmHg, além de apresentar menos episódios de insuficiência hepática, choque e bacteremia <sup>24</sup>. Entretanto em outros estudos maiores, não houve diferença na mortalidade e nos dias de ventilação mecânica entre os grupos liberal e conservador nos pacientes internados em VM, como o estudo dinamarquês publicado em 2021, cujos resultados não apontaram diferenças entre os grupos em relação a mortalidade em 90 dias e a frequência de choque, isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral isquêmico e isquemia intestinal <sup>20-22</sup>.

Em 2018, foi publicada no periódico *The Lancet* uma revisão sistemática com metanálise cujo objetivo foi sumarizar as evidências até então para saber qual modalidade de oxigenoterapia era mais eficaz para redução de mortalidade <sup>51</sup>. Contudo, a revisão apresenta falhas metodológicas na inclusão dos estudos,



sobretudo por incluir estudos observacionais em uma análise de eficácia terapêutica. Seus resultados apontam que a oxigenoterapia liberal aumentou a mortalidade dos pacientes em doenças agudas, o que torna o uso de O<sub>2</sub> suplementar infundado e encoraja a terapia conservadora. Posteriormente, outras três revisões foram publicadas em 2021 <sup>27-29</sup> e uma em 2022<sup>30</sup>. Entretanto, também houveram inconsistências, como a inclusão de estudos com pacientes pediátricos <sup>27</sup>, estudos com apenas pacientes em ventilação espontânea e ar ambiente no grupo controle sem uma análise separada <sup>29</sup>, a não inclusão de estudos de outros estudos elegíveis disponíveis na literatura, incluindo estudos maiores e mais atuais, e a utilização de uma escala de risco de viés desatualizada <sup>27-30</sup>. Desse modo, uma nova revisão se faz necessária, de modo que apresente maior rigor na seleção dos seus estudos e que inclua os estudos elegíveis e disponíveis na literatura, sobretudo aqueles publicados nos anos de 2020 e 2021 <sup>22,52,53</sup>.

Como já citado, mesmo com o surgimento de ensaios clínicos randomizados para testar a hipótese de que a oxigenoterapia conservadora pode ter um melhor impacto na mortalidade de pacientes em VM que a oxigenoterapia liberal, a prática clínica e intensivista ainda é frequentemente fundamentada em Guidelines inconsistentes que não se apoiam em evidências de qualidade e pela maior preocupação com baixos níveis de SpO<sub>2</sub> do que com excesso de saturação e hiperóxia <sup>3,5,7,26</sup>. Desse modo, caso a hipótese seja verdadeira, e a terapia conservadora tenha maior eficácia em reduzir mortalidade, a conduta frente a pacientes com insuficiência respiratória poderá ser consolidada, gerando um maior consenso entre os profissionais. Assim como, caso seja melhor optar por uma terapia conservadora, isso irá diminuir a exposição excessiva dos pacientes internados a oxigenação liberal, que por meio da diminuição dos efeitos deletérios da hiperóxia também reduzirá a incidência de iatrogenia nessa população de pacientes, aumentando a sua sobrevida e, conseqüentemente, tornando a terapia mais eficaz em reduzir a mortalidade desse paciente.



Rate) OR Mortality Rates) OR Rate, Mortality) OR Rates, Mortality) ) OR ("Survival"[Mesh]) AND (((("Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh]) OR (Inhalation Therapy, Oxygen)) OR (Inhalation Therapies, Oxygen)) OR (Oxygen Inhalation Therapies)) OR (Therapies, Oxygen Inhalation)) OR (Therapy, Oxygen Inhalation))) AND (((((((("Respiration, Artificial"[Mesh]) OR (Artificial Respiration)) OR (Artificial Respirations)) OR (Respirations, Artificial)) OR (Ventilation, Mechanical)) OR (Mechanical Ventilations)) OR (Ventilations, Mechanical)) OR (Mechanical Ventilation))) AND (((((((("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR (Clinical Trials, Randomized))) OR (Trials, Randomized Clinical Controlled)) OR (Clinical Trials, Randomized)) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (Intervention Study))) OR ("Controlled Clinical Trial" [Publication Type])).

As diferentes estratégias de busca para cada base de dados também foram estruturadas utilizando os descritores apresentados acima, ao passo em que foram consideradas as particularidades da busca em cada uma delas.

### **4.3 Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos estudos que compararam a oxigenoterapia conservadora versus oxigenoterapia liberal para a mortalidade de pacientes em VM e idade maior que 18 anos. Além disso, foram incluídos nessa revisão sistemática ensaios clínicos randomizados sem restrição de ano de publicação ou idioma.

Foram excluídos estudos que apresentaram pacientes pediátricos com menos de 18 anos, estudos com pacientes que não estão em UTI, resumos publicados em congressos, outras revisões da literatura, teses e dissertações.

### **4.4 Identificação e seleção dos estudos**

A identificação e seleção dos estudos foi realizada por 2 revisores de forma independente. Esse processo ocorreu, primeiramente, através da leitura de título e resumo dos estudos encontrados na busca. Em seguida, foram selecionados os artigos elegíveis segundo critérios de inclusão e exclusão e feita a sua leitura por

completo. Caso houvesse discordância entre os resultados encontrados na busca dos dois revisores, um terceiro revisor entraria para solucioná-la.

A seleção dos estudos utilizados para a metanálise foi realizada mediante a inclusão daqueles que apresentaram dados suficientes em relação ao desfecho de interesse e similaridade quanto a intervenção, ao tipo de amostra e à variável mortalidade medida pelo risco relativo.

Organização e leitura dos artigos foram realizadas com o Mendeley Desktop versão 1.19.4.

#### **4.5 Armazenamento e extração de dados**

Os dados foram extraídos e sintetizados em uma tabela do Excel. As características dos estudos registradas foram: título, autor, ano de publicação, delineamento do estudo, idioma, país de origem, periódico, tamanho da amostra, média de idade (com desvio padrão), tipo de desfecho, objetivo do estudo, protocolo de oxigenoterapia, tempo de acompanhamento, resultados encontrados e conclusão.

A análise de risco de viés foi realizada independentemente por ambos os revisores, utilizando como referência a *Risk of bias tools (Rob2)* <sup>54</sup>, instrumento fornecido pela Cochrane Collaboration, ao passo que a análise de qualidade de evidência foi realizada utilizando o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* <sup>55</sup>.

Como houve similaridade entre os estudos quanto à intervenção utilizada, às características dos pacientes, e a medida de efeito da variável mortalidade, foi realizada uma metanálise para esse desfecho, assim como foram realizadas outras duas metanálises para os desfechos secundários tempo de internação e dias livres de VM. As estimativas de efeito da mortalidade foram demonstradas como Risco Relativo. Para as outras variáveis, as estimativas de efeitos combinados foram expressos através da diferença de média entre os grupos. Já a heterogeneidade estatística foi avaliada usando o teste Q de Cochran e o teste  $I^2$ ,

em que valores acima de 40% foram considerados como uma heterogeneidade de moderada a alta <sup>56</sup>. Os cálculos da medida de efeito foram feitos usando um modelo de efeito fixo, já que os estudos apresentem baixa heterogeneidade entre si. Também foi feita uma análise de subgrupo separando os estudos que utilizaram paciente submetidos a ventilação mecânica invasiva (VMI) dos estudos com pacientes tanto em VMI quando em ventilação não-invasiva (VNI). Um valor  $\alpha$  de 0,05 foi considerado significativo. A análise foi realizada utilizando o *Review Manager* versão 5.3 (*Cochrane Collaboration*).

#### **4.6 Considerações éticas**

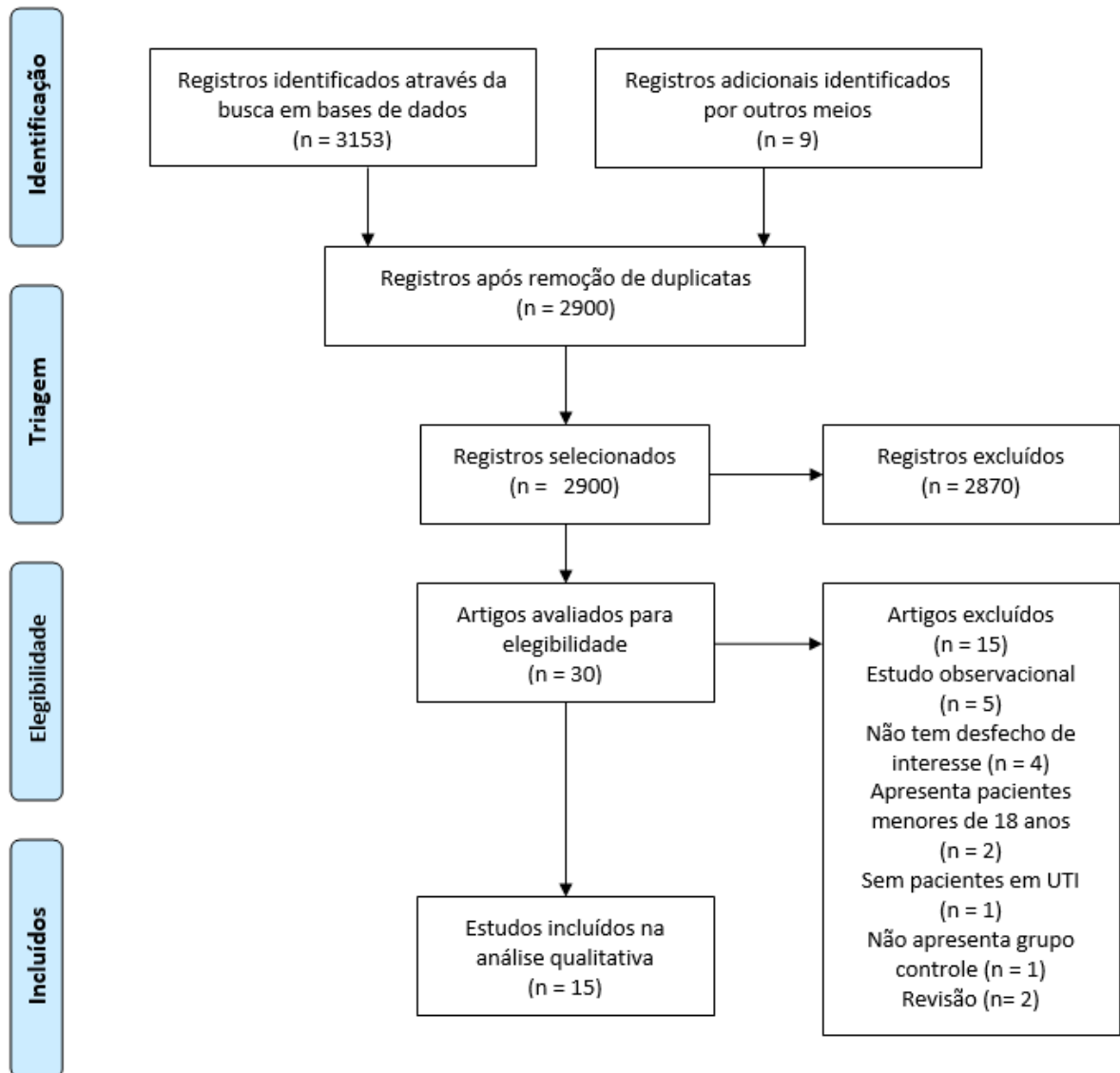
De acordo com a resolução 466/12, pesquisas envolvendo apenas dados secundários que não identifiquem os participantes da pesquisa, sem envolvimento direto de seres humanos, não necessitam de aprovação por parte do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para serem executadas. Os riscos dessa pesquisa envolvem o uso de dados coletados de pacientes sem autorização prévia para o presente estudo, mas com a autorização prévia do CEP em que foi submetido cada estudo. Entre os benefícios, está produzir dados para a literatura acerca de oxigenoterapia e contribuir para o estado da arte.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Seleção dos estudos

Inicialmente foi identificado um total de 3153 artigos na busca realizada através das bases de dados no período de 08/2021 até 03/2022, em que 704 foram encontrados no MEDLINE/PubMed, 429 na Embase, 226 na Cochrane Library, 1614 na Sciencedirect, 143 na Lilacs/bvs e 37 na PEDro. Além disso, foram identificados nove estudos através de outros meios, como a busca por citações, o que resultou em um total de 3162 artigos encontrados. Desses, 2870 foram excluídos após a leitura do título e 262 foram excluídos por se tratar de duplicatas, de modo que o restante foi analisado através de leitura de título e resumo. Nesse processo foram selecionados 30 estudos para análise segundo critérios de elegibilidade com a leitura na íntegra dos estudos, de modo que foram excluídos cinco artigos por se tratarem de estudos observacionais <sup>16,57-60</sup>, quatro por não apresentarem desfechos de interesse <sup>61-64</sup>, dois por incluírem pacientes menores de 18 anos <sup>65,66</sup>, um por não apresentar pacientes em UTI <sup>67</sup>, um por não possuir grupo controle <sup>18</sup> e dois por se tratarem de revisões <sup>68,69</sup>. Os 15 estudos remanescentes preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão (Figura 1).

**Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos**



## 5.2 Características dos estudos incluídos

Os 15 estudos incluídos são ensaios clínicos randomizados cujo objetivo é avaliar oxigenoterapia conservadora em comparação à liberal para mortalidade<sup>17,20–24,53,70–75</sup> e outros desfechos relacionados a internação, como tempo de permanência em UTI<sup>17,21,23,24,53,71,72,74–76</sup>, dias ou horas livres de ventilação<sup>17,21,23,24,53</sup> e PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><sup>17,72,77</sup>; conforme descrito na Tabela 1. Os 15 estudos foram publicados no período de 2006<sup>70</sup> a 2021<sup>22</sup> e o tamanho da amostra analisada variou de 28<sup>70</sup> a 2888<sup>22</sup>, totalizando uma soma de 5894 indivíduos analisados. A média de idade apresentada pelos estudos variou de 55<sup>75</sup> a 73,5

anos <sup>74</sup>, com uma média pouco acima dos 60 anos. Os participantes dos estudos selecionados eram em sua maioria portadores de DPOC <sup>22-24,74,75</sup>, câncer <sup>22-24,53,74</sup>, Insuficiência cardíaca <sup>22,23,71,74</sup>, renal <sup>23,24,73,77</sup> e hepática <sup>23,24</sup>, SDRA <sup>20,72</sup>, AVC <sup>21,74,77</sup>, DAC <sup>22,23,71,74</sup>, Diabetes <sup>72,74,77</sup>, HAS <sup>71,74,75,77</sup>, fibrilação atrial <sup>74,75</sup>, ITR <sup>23,24</sup>, imunossupressão <sup>23,53</sup> e choque <sup>24,73</sup>, entre outros. O protocolo de oxigenoterapia executado em cada grupo de estudo será descrito na Tabela 1.



**Tabela 1 – Características dos estudos incluídos**

| Estudo                            | País                      | Pacientes  |   | Grupos de intervenção                     |  | Desfechos  | Resultados  |
|-----------------------------------|---------------------------|--|---|---|--|--|---|
|                                   |                           | N analisado, idade média, gênero   | Diagnóstico   | Conservador                               | Liberal  |  |   |
| 1 Schjørring <i>et al.</i> (2021) | Dinamarca                 | 2888 analisados, 70 anos (60-77) em ambos os grupos, 925 homens (63.7%) no grupo conservador e 946 (64,9%) no grupo liberal                                      | Cardiopatia isquêmica, IC, CA metastático, diálise, DPOC, CA hematológico ativo   | PaO2 de 60 mmHg                           | PaO2 de 90 mmHg                                      | Mortalidade em 90 dias   | Não houve diferença entre os grupos   |
| 2 Young <i>et al.</i> (2020)      | Austrália e Nova Zelândia | 250 analisados, 58,3 ( $\pm 15$ ) anos no grupo conservador e 57,2 ( $\pm 14,3$ ) no liberal; 75 (57,7%) de homens no grupo conservador e 59 (48,8%) no liberal  | Comorbidades Respiratórias, Cardiovasculares, Hepáticas, Renais, Imunossupressão por doença e por terapia, CA metastático | SpO2 > 91% e < 97%                        | SpO2 $\geq$ 91% sem limite superior; FiO2 $\geq$ 0,3 | Mortalidade em 90 e 180 dias, na UTI, no hospital; Tempo de permanência na UTI e hospital; Dias livres de ventilação | Mortalidade: não houve diferença entre os grupos; Tempo de permanência e dias livres de VM: não houve diferença entre os grupos.          |
| 3 Mackle <i>et al.</i> (2020)     | Austrália e Nova Zelândia | 965 analisados, 58,1 ( $\pm 16,2$ ) anos no grupo conservador e 57.5 ( $\pm 16,1$ ) no liberal; 306 (63,2%) homens no grupo conservador e 302 (62,8%) no liberal | AVC, admitido após cirurgia, suspeita de encefalopatia hipóxico-isquêmica   | SpO2 $\geq$ 91% e < 97%; FiO2 $\leq$ 0.21 | SpO2 $\geq$ 91% sem limite superior; FiO2 $\geq$ 0,3 | Nº de dias livres de VM; Mortalidade em 90 e 180 dias; média de horas entre a randomização e a saída da UTI          | Nº de dias livres de VM: não houve diferença entre os grupos. Mortalidade em 180 dias e horas de UTI: não houve diferença entre os grupos |
| 4 Barrot <i>et al.</i> (2020)     | França                    | 201 analisados, 63 ( $\pm 15,5$ ) anos no grupo conservador e 63,5 ( $\pm 14,5$ ) no liberal; 65 (65,7%) homens no grupo conservador e 64 (62,7%) no liberal     | SDRA por causas pulmonares e extrapulmonares  | PaO2 de 55 a 70 mmHg e SpO2 de 88 a 92%   | PaO2 de 90 a 105 mmHg e SpO2 $\geq$ 96%              | Mortalidade em 28 dias, 90 dias e em UTI   | Mortalidade 90 dias e em 28 dias: Não houve diferença entre os grupos   |

**Tabela 1 – (continuação) Características dos estudos incluídos**

| Estudos | País                            | Pacientes                        |  | Grupos de intervenção  |               | Desfechos                       | Resultados  |  |
|---------|---------------------------------|----------------------------------|--|--|---------------|---------------------------------|---|--|
|         |                                 | N analisado, idade média, gênero | Diagnóstico  | Conservador  | Liberal       |                                 |   |  |
| 5       | Yang <i>et al.</i> (2019)       | China                            | 214 analisados; 56 (46-96) anos no grupo conservador e 60 (46-69) no liberal; 69 homens (69%) no grupo conservador e 69 (59,6%) no liberal.            | Insuficiência renal, Choque séptico, hipovolêmico e cardiogênico, IR   | SpO2 90 a 95% | SpO2 96 a 100%                  | Mortalidade em 28 dias e em UTI   | Mortalidade em UTI: não houve diferença entre os grupos; Mortalidade em 28 dias: não houve diferença entre os grupos               |
| 6       | Sepehrvand <i>et al.</i> (2019) | Canadá                           | 36 analisados; 74 (59-86) anos no grupo conservador e 73 (70-77) no liberal; 15 (60%) homens no grupo conservador e 14 (56%) no liberal                | IC isquêmica e não isquêmica, FA e flutter, dispositivos cardíacos, AVC prévio, DAC, Diabetes, HAS, DPOC, Asma, CA há 5 anos | SpO2 90 a 92% | SpO2 $\geq$ 96%                 | Mortalidade e Média de tempo de permanência no hospital                                     | Mortalidade: não houve diferença entre os grupos; Tempo de permanência: houve diferença entre os grupos                            |
| 7       | Baekgaard <i>et al.</i> (2019)  | Dinamarca                        | 38 analisados; 50 (14,8%) anos no grupo conservador e 60 (20,3%) no liberal; 16 (76,2%) homens no grupo conservador e 16 (80%) no liberal              | DPOC, DCV, HAS, História psiquiátrica, FA, Demência, Epilepsia   | SpO2 < 94%    | VMI: FiO2 0,8-1,0; VNI: 15L/min | Mortalidade em 30 dias; Complicações pulmonares; Tempo de permanência em UTI e em hospital. | Mortalidade e complicações: não houve diferença entre os grupos. Tempo de permanência: não houve diferença entre os grupos         |
| 8       | Lang <i>et al.</i> (2018)       | Finlândia                        | 65 analisados; média de 43 ( $\pm$ 17) anos no grupo conservador e 45 ( $\pm$ 13) no liberal; 23 (35,4%) homens no conservador e 31 (47,7%) no liberal | Doenças cardíacas, neurológicas, pulmonares, DM, SDRA, pneumonia e terapia de anticoagulantes                                | FiO2 0,40     | FiO2 0,70                       | Mortalidade, Tempo de permanência em UTI, PaO2/FiO2   | Não houve diferença da mortalidade e da PaO2/FiO2 entre os grupos. Houve diferença entre os grupos no tempo de permanência em UTI. |

**Tabela 1 – (continuação) Características dos estudos incluídos**

| Estudos                          | Países    | Pacientes   |   | Grupos de intervenção   |  | Desfechos  | Resultados   |
|----------------------------------|-----------|---|---|---|--|--|--|
|                                  |           | N analisado, idade média, gênero  | Diagnóstico   | Conservador   | Liberal  |  |  |
| 9 Jakkula <i>et al.</i> (2018)   | Finlândia | 120 analisados; média de 59 ( $\pm$ 13) anos no grupo conservador e 60 ( $\pm$ 14) no liberal; 50 (82%) homens no grupo conservador e 48 (81%) no liberal     | DAC, IC, tabagismo, uso de anti-hipertensivos, corticoides e broncodilatadores inalantes  | PaO2 10 a 15 kPa  | PaO2 20 a 25 kPa   | Mortalidade em 30 dias, Tempo de permanência em UTI                            | Não houve diferença entre os grupos na mortalidade e no tempo de internação  |
| 10 Asfar <i>et al.</i> (2017)    | França    | 434 analisados; média de 66,3 ( $\pm$ 14,6) anos no grupo conservador e 67,8 ( $\pm$ 12,7) no liberal; 140 (65%) homens no conservador e 137 (63%) no liberal | Imunossupressão, CA, IC, DRC, DPOC, DAC, Cirrose, Infecção pulmonar, abdominal e ITR, PAC | SpO2 88 a 95%   | FiO2 de 1,0 por 24h após inclusão  | Mortalidade em 28 e 90 dias, Tempo de permanência em UTI e Dia livres de VM    | Em 28 dias e em 90 dias: não houve diferença entre os grupos. Tempo de permanência em UTI não houve diferença entre os grupos. Dias livres de VM: houve diferença entre os grupos. |
| 11 Girardis <i>et al.</i> (2016) | Itália    | 434 analisados; 63 (51-74) anos no conservador e 65 (52-76) no liberal; 121 (56%) mulheres no grupo conservador e 125 (42,7%) no liberal                      | DOPC, DRC, Doença hepática crônica, CA, choque, insuficiência renal e hepática, ITR       | PaO2 70 a 100 mmHg ou SpO2 94 a 98%   | PaO2 em até 150 mmHg ou SpO2 97 a 100%   | Mortalidade em UTI, Tempo de permanência em UTI e hospital, Horas livres de VM | Mortalidade na UTI: houve diferença entre os grupos; Tempo de internação: não houve diferença entre os grupos  |
| 12 Smit <i>et al.</i> (2016)     | Holanda   | 50 analisados; 68 (66-71) anos no grupo conservador e 65 (61-71) no liberal; 25 (100%) homens no grupo conservador e 25 (100%) no liberal                     | DM, HAS, hipercolesterolemia, insuficiência renal, PCR, AVC                               | PaO2 130 a 150 mmHg (circulação extracorpórea) e 80 a 100 mmHg em UTI; FiO2 < 0,40 e SpO2 > 94% | PaO2 200 a 220 mmHg (circulação extracorpórea) e 130 a 150 mmHg em UTI; FiO2 0,4 a 0,6 | PaO2/FiO2  | PaO2/FiO2: não houve diferença entre os grupos   |

**Tabela 1** – (continuação) Características dos estudos incluídos

| Estudos | Países                      | Pacientes                        |  | Grupos de intervenção                        |                                      | Desfechos                                | Resultados   |   |
|---------|-----------------------------|----------------------------------|--|--|--------------------------------------|--|--|---|
|         |                             | N analisado, idade média, gênero | Diagnóstico  | Conservador                                  | Liberal                              |  |  |   |
| 13      | Taher <i>et al.</i> (2016)  | Iran                             | 68 analisados; 45,7 ( $\pm 13,3$ ) anos no grupo conservador e 39,7 (14,1) no liberal; 23 (67,7%) homens no grupo conservador e 25 (73,5%) no liberal    | Traumatismo craniano                         | FiO2 de 0,5                          | FiO2 de 0,8                              | Tempo de permanência em UTI  | Não houve diferença entre os grupos no tempo de permanência em UTI                                    |
| 14      | Panwar <i>et al.</i> (2016) | Austrália                        | 103 analisados; média de 62,4 ( $\pm 14,9$ ) anos no grupo conservador e 62,4 ( $\pm 17,4$ ); 32 (62%) homens no grupo conservador e 33 (65%) no liberal | Diagnóstico de trauma, clínicos e cirúrgicos | SpO2 88 a 92%; FIO2 de 0.21 até 0.80 | SpO2 $\geq 96\%$ ; FIO2 de 0.21 até 0.80 | PaO2/FiO2, Dias livres de MV até o dia 28; tempo de permanência em UTI e hospital, Mortalidade em UTI e em 90 dias | Mortalidade, PaO2/FiO2, tempo de permanência e dias livres de VM: não houve diferença entre os grupos |
| 15      | Kuisma <i>et al.</i> (2006) | Finlândia                        | 28 analisados; média de 61,9 ( $\pm 13,6$ ) anos no grupo conservador e 64,3 ( $\pm 7,8$ ) no liberal; 13 homens no conservador e 10 no liberal          | Deficiência anterior, desfibrilação          | 30% de O2 por 60 min                 | 100% de O2 por 60 min                    | Mortalidade  | Não houve diferença entre os grupos   |

**Legenda:** IC: insuficiência cardíaca; CA: câncer; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; AVC: acidente vascular cerebral; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; IR: insuficiência respiratória; FA: fibrilação atrial; DAC: doença arterial coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; ITR: infecção do trato respiratório; PAC: pneumonia adquirida na comunidade; DM: diabetes mellitus; PCR: parada cardiorrespiratória; VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva.

### 5.3 Risco de vieses nos estudos

A análise do risco de viés dos estudos foi realizada utilizando a escala *Risk of bias tools* (Rob2)<sup>54</sup>, instrumento fornecido pela *Cochrane Collaboration*. O resultado da análise pode ser visto nas Figuras 2, 3 e 4, ao lado da apresentação das metanálises.

Essa análise foi realizada separadamente para cada um dos três desfechos de interesse. Entretanto, ao passo que são desfechos de características semelhantes quando a objetividade de avaliação, houve uma convergência dos resultados dos quatro primeiros domínios. Dos 15 estudos, todos eram randomizados, porém apenas oito estudos apresentaram sigilo na alocação dos pacientes nos grupos 17,22,24,71–74,77. Embora em quase metade dos estudos os pacientes não estejam cientes de sua intervenção 17,20,21,24,53,75,77, o cegamento é prejudicado pelos quase 100% de estudos em que foi inviável promover o cegamento da equipe em detrimento da natureza da intervenção 17,20–24,53,70–73,75–77. O viés de performance pode ser evidenciado em alguns estudos em que o protocolo de oxigenoterapia foi flexibilizado de acordo com a evolução clínica dos pacientes 17,23,24,70,74,77. Em todos os estudos foi realizada uma avaliação adequada e objetiva dos três desfechos, já que eram desfechos considerados duros que não necessitavam de uma avaliação subjetiva dos pesquisadores e nem do relato dos pacientes. Portanto, embora apenas 20% dos estudos tenham relatado cegamento dos avaliadores 22,23,75, a avaliação dos desfechos provavelmente não foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida.

Apenas dois estudos apresentaram dados faltantes com potencial de influenciar o valor dos resultados 72,76. Já em relação ao viés de seleção dos resultados relatados, houve divergência no resultado a depender do desfecho a ser analisado. Ao considerar mortalidade, cerca de 5 estudos 20,21,23,53,73 (aproximadamente 36%) apresentaram alto risco de viés e outros 5, um risco incerto 24,70,71,74,77, sobretudo em detrimento de múltiplas comparações do desfecho em dois períodos de tempo distintos. Por outro lado, dos dois estudos analisados para o desfecho tempo de internação, um foi considerado com baixo risco de viés de seleção dos resultados 23, enquanto o outro apresenta algumas preocupações<sup>76</sup>. Os estudos incluídos na

análise que avaliaram desfecho dias livres de ventilação mecânica apresentaram baixo risco de viés para esse domínio <sup>17,23,78</sup>.

Desse modo, o resultado final da análise de risco de viés mostrou que para mortalidade, cerca de 50% dos estudos selecionados apresentaram alto risco de viés geral <sup>20,21,23,53,72,73,77</sup>, enquanto os outros 50%, apresentaram risco incerto de viés no geral <sup>17,22,24,70,71,74,75</sup>. Para tempo de internação o estudo de Asfar *et al.* (2017) <sup>23</sup> apresentou risco incerto, com algumas preocupações, enquanto o estudo de Taher *et al.* (2016) <sup>76</sup> com alto risco de viés geral. Já em relação aos dias livres de VM, todos os estudos apresentaram risco incerto de viés, com algumas preocupações <sup>17,21,23</sup>.

#### 5.4 Resultado individual dos estudos

Dos 15 estudos, 14 avaliaram mortalidade <sup>17,20–24,53,70–75,77</sup>, enquanto 10, o tempo de permanência em UTI <sup>17,21,23,24,53,71,72,74–76</sup>, seis, o número de dias ou horas livres de VM <sup>17,21,23,24,48,53</sup> e três, a razão PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> para função pulmonar <sup>17,72,77</sup>.

O estudo mais atual, realizado em 2021 por Schjørring *et al.* <sup>22</sup>, foi o maior estudo com um total de 2888 indivíduos analisados, em que foi avaliada a mortalidade em 90 dias em pacientes recentemente admitidos em UTI. Dos 1441 analisados em oxigenoterapia conservadora, 614 morreram (42,9%); enquanto no grupo liberal morreram 613 de 1447 (42,4%), com Risco Relativo (RR) de 1,02; intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,94 a 1,11; p = 0,64; de modo que seu resultado foi que não houve diferença entre os grupos para a mortalidade em 90 dias.

O estudo de Mackle *et al.* (2020) <sup>52</sup> avaliou os desfechos número de dias livres de VM em 28 dias (primário), mortalidade em 90 e 180 dias, mortalidade na UTI, tempo de permanência em UTI e (secundários) em pacientes exclusivamente em VM. Não houve diferença entre os grupos no número de dias livres de VM, com uma média de 21,3 dias [Intervalo interquartil (IQR) de 0 a 26,3] no grupo conservador e 22,1 dias (IQR de 0 a 26,2) no grupo liberal, com diferença absoluta de -0,3 dias; 95% IC de -2,1 a 1,6; p = 0,80. Em relação a mortalidade de 90 dias, também não houve diferença entre os grupos, sendo que 166 dos 479 (34,7%)

morreram no grupo conservador e 156 dos 480 (32,5%) morreram no grupo liberal; OR de 1,10 [95% IC de 0,84 a 1,44]. Em 180 dias, 170 de 476 (35,7%) morreram no grupo conservador e 164 de 475 (34,5%) no grupo liberal, com OR de 1,05 [95% IC de 0,81 a 1,37] e *Hazard ratio* (HR) de 1,05 [95% IC de 0,85 a 1,30], não havendo diferença entre os grupos nesse e nos outros desfechos.

Já Young *et al.* (2020)<sup>53</sup>, é uma análise pós hoc dos paciente com sepse do estudo Mackle *et al.*<sup>52</sup> em que foram avaliados os mesmos desfechos do estudo original. Foi encontrado que 47 dos 130 pacientes (36,2%) do grupo conservador morreram em 90 dias, enquanto 35 dos 120 (29,2%) morreram no grupo liberal; com redução absoluta do risco (RAR) de 7% [95% IC de 4,6 a 18,6%]; *odds ratio* (OR) de 1,38 [95% IC 0,81 a 2,34;  $p = 0,24$ ], não havendo diferença entre os grupos. Também não houve diferença entre os grupos nos desfechos secundários.

Em Barrot *et al.* (2020)<sup>20</sup>, foi avaliada a mortalidade em 28 e 90 dias e em UTI. Em 28 dias, não houve diferença entre os grupos, com 34 mortes de 99 pacientes (34,3%) no grupo conservador e 27 de 102 (26,5%) no grupo liberal, com uma diferença absoluta de 7,8% [95% IC de - 4,8 a 20,6]. Em 90 dias, a mortalidade foi maior no grupo conservador que no liberal de maneira absoluta, visto que 44 de 99 pacientes (44,4%) do grupo conservador morreram e 31 de 102 (30,4%) no liberal, com um RAR de 14% [95% IC de 0,7 a 27,2] e HR de 1,62 [95% IC de 1,02 a 2,56].

No estudo de Yang *et al.* (2019)<sup>73</sup> não houve diferença entre os grupos tanto na mortalidade em 28 dias quanto na mortalidade em UTI. Em 28 dias, 26 pacientes de 100 (26%) morreram no grupo conservador, enquanto 37 de 144 (32,5%) no liberal ( $p = 0,301$ ); analisando a mortalidade em UTI, 21 pessoas de 100 (21%) morreram no grupo conservador e 31 de 114 (28,1%) no liberal ( $p = 0,232$ ). Foi realizada uma análise de subgrupo com pacientes que permaneceram em UTI por mais de 72h, mas seus resultados foram parecidos com a análise já feita, visto que continuou não havendo diferença entre os grupos.

Também em 2019, foi realizado o estudo canadense de Sephehrvand *et al.*<sup>74</sup>, não houve diferença entre os grupos em relação à mortalidade, pois apenas 1 de 25

(4%) no grupo liberal e 2 de 25 (8%) no grupo conservador morreram,  $p = 0,36$ . Enquanto no tempo de permanência no estabelecimento em média foi de 6,3 dias (IQR de 3,7 a 11,0), havendo diferença entre os grupos, em que o tempo médio no grupo liberal foi significativamente maior no grupo conservador (9,5 versus 4,7 dias;  $p = 0,011$ ).

No estudo de Baekgaard *et al.* (2019)<sup>75</sup>, dois pacientes de cada grupo morreram em 30 dias de internação (10% versus 11,1%; RR = 0,99; 95% IC de 0,79 a 1,23) não havendo diferença entre os grupos nem na mortalidade isoladamente, nem na sua associação com complicações pulmonares, em que houve 4 de 20 no grupo conservador (20%) e 6 de 18 no liberal (33%), com RR = 0,83; 95% IC de 0,99 a 1,24. Também não houve diferença entre os grupos no tempo de permanência na UTI, com uma média de 4,2 dias (1,2 – 14,5) no grupo conservador e 5,9 (0,7 – 11,7) no liberal ( $p = 1,0$ ).

O estudo finlandês de Lang *et al.* (2018)<sup>72</sup>, realizado com pacientes com traumatismo craniano, apresentou 8 mortes no grupo conservador e 9 no grupo liberal, não havendo diferença estatística entre os grupos ( $p = 1,0$ ). Em relação ao tempo de internação, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, em que o grupo conservador 273 horas (139 – 414) e o liberal 156 (110 – 274), com  $p = 0,029$ . A função pulmonar foi avaliada pela razão PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, cujo resultado não diferiu entre os grupos (338±76 versus 367±68;  $p = 0,113$ ).

Também finlandês, o estudo de Jakkula *et al.* (2018)<sup>71</sup>, realizado em pacientes pós-parada cardíaca, apresentou 18 mortes no grupo conservador e 20, no liberal, após 30 dias de parada, não havendo diferença estatística entre os grupos (30% versus 34%;  $p = 0,605$ ). Também não houve diferença entre os grupos no desfecho tempo em UTI, com 97 (73 – 140) horas no grupo conservador e 100 (76 – 143) no liberal ( $p = 0,81$ ). Em cada grupo, houve um episódio de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 100 mmHg ( $p = 0,981$ ).

No estudo francês de Asfar *et al.* (2017)<sup>23</sup> não houve diferença entre os grupos tanto em relação a mortalidade tanto em 28 dias (35% versus 43%;  $p = 0,12$ ) quanto em 90 dias (41% versus 48%;  $p = 0,16$ ). Assim como não houve diferença



significante no tempo de permanência em UTI, em que a média no grupo conservador foi 11 ( $\pm$  12) e no liberal foi de 12 ( $\pm$ 13);  $p = 0,49$ . Houve diferença entre os grupos no tempo livre de VM, em que a média no grupo conservador foi de 13 ( $\pm$  11) e no liberal de 11 ( $\pm$ 10);  $p = 0,02$ . A particularidade desse estudo foi associar oxigenoterapia a administração de fluidos corporais isotônicos *versus* hipertônicos, mas sem diferença entre os grupos nos desfechos analisados.

Já em Girardis *et al.* (2016) <sup>24</sup>, houve diferença entre os grupos tanto em mortalidade quanto em alguns desfechos secundários. Morreram 25 pacientes de 216 no grupo conservador (11,6%) e 44 de 218 no liberal (20,2%), com redução absoluta do risco de 0,086 [95% IC de 0,017 a 0,150]; RR = 0,57 [95% IC de 0,37 a 0,90;  $p = 0,01$ ]. A quantidade de horas livres de VM também diferiu entre os grupos, sendo de 72h (35 – 110) no conservador e 48h (24 – 96) no liberal, com redução absoluta do risco de 24; 95% IC de 0 a 46 horas;  $p = 0,02$ . O tempo de permanência em UTI não diferiu entre os grupos (6 *versus* 6 dias;  $p = 0,33$ ). Foi realizada uma análise de subgrupo pós-hoc em que houve redução significativa da mortalidade em pacientes com insuficiência respiratória RR = 0,67 [95% IC de 0,46 a 0,9], que receberam VM, RR = 0,69 [95% IC de 0,49 a 0,98]. Entretanto, os dados são resultado de uma análise interina devido a um terremoto que danificou a estrutura do hospital em que estava sendo realizado o estudo.

O estudo de Smit *et al.* (2016) <sup>77</sup> não realizou análise estatística da mortalidade pois todos os pacientes sobreviveram e não houve episódios de hipoxemia grave no estudo. Dentre os desfechos substitutos analisados, a razão PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> é importante para avaliar a função pulmonar e checar se há comprometimento pulmonar; assim, esse estudo não houve diferença entre os grupos, sendo de 236 (173 – 285) *versus* 261 (199 – 311),  $p = 0,244$ .

O estudo de Taher *et al.* (2016) <sup>76</sup>, realizado no Iran, apresentou dados acerca do tempo de internação. No grupo conservador, esse tempo foi de 11,4 ( $\pm$  8,4) dias e no liberal de 9,4 ( $\pm$  6,6), de modo que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,281$ ).

No estudo australiano de Panwar *et al.* (2016) <sup>17</sup>, após análise, foi visto não houve diferença significativa entre os grupos no número de dias livres de ventilação até o dia 28, sendo que em média 14,7 ( $\pm$  10,3) no grupo conservador e 16,4 ( $\pm$  11,3) no liberal ( $p = 0,42$ ). Também não houve diferença em outros desfechos como mortalidade em 90 dias, de 21 em 52 pessoas no conservador (40%) e 19 em 51 no liberal (37%),  $p = 0,74$ , foi obtido o HR de 0,77 [95% IC de 0,40 a 1,50;  $p = 0,44$ ], assim como também não houve diferença entre os grupos na mortalidade em UTI (25% *versus* 24%;  $p = 0,86$ ), no tempo de permanência em UTI, com 9 (5 – 13) *versus* 7 (4 – 12),  $p = 0,19$ , e na razão PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, com 50 ( $\pm$  97) *versus* 21 ( $\pm$  102). Foi realizada uma análise de subgrupo com pacientes com PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menos que 300, mas os valores obtidos para mortalidade continuaram sem diferença entre os grupos, HR 0,49 [95% IC de 0,20 a 1,17;  $p = 0,10$ ].

O estudo de 2006, de Kuisma *et al.* <sup>70</sup>, foi o menor estudo, com apenas 28 pacientes em um período de pós-ressuscitação cardíaca, randomizados após retorno de circulação espontânea, para serem ventilados em um grupo com 30% e outro com 100% de O<sub>2</sub>, em que foram avaliados em sua maioria desfechos substitutos como a PaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub> isoladas, pH sanguíneo, entre outros, que não são incluídas nessa revisão. O desfecho mortalidade é tratado como desfecho secundário em que houve a morte de dois pacientes no grupo conservador e nenhuma no grupo liberal em 48h.

### **5.5 GRADE: qualidade da melhor evidência disponível**

O GRADE é uma abordagem sistemática para classificar a certeza da evidência em revisões sistemáticas e outras sínteses de evidências. Assim sendo, a qualidade da evidência usando a comparação GRADE foi baixa para todos os desfechos. Rebaixamos a qualidade das classificações de evidência predominantemente devido à inconsistência, imprecisão e risco de viés (Tabela 2).

**Tabela 2 – GRADE: análise da qualidade da melhor evidência disponível**

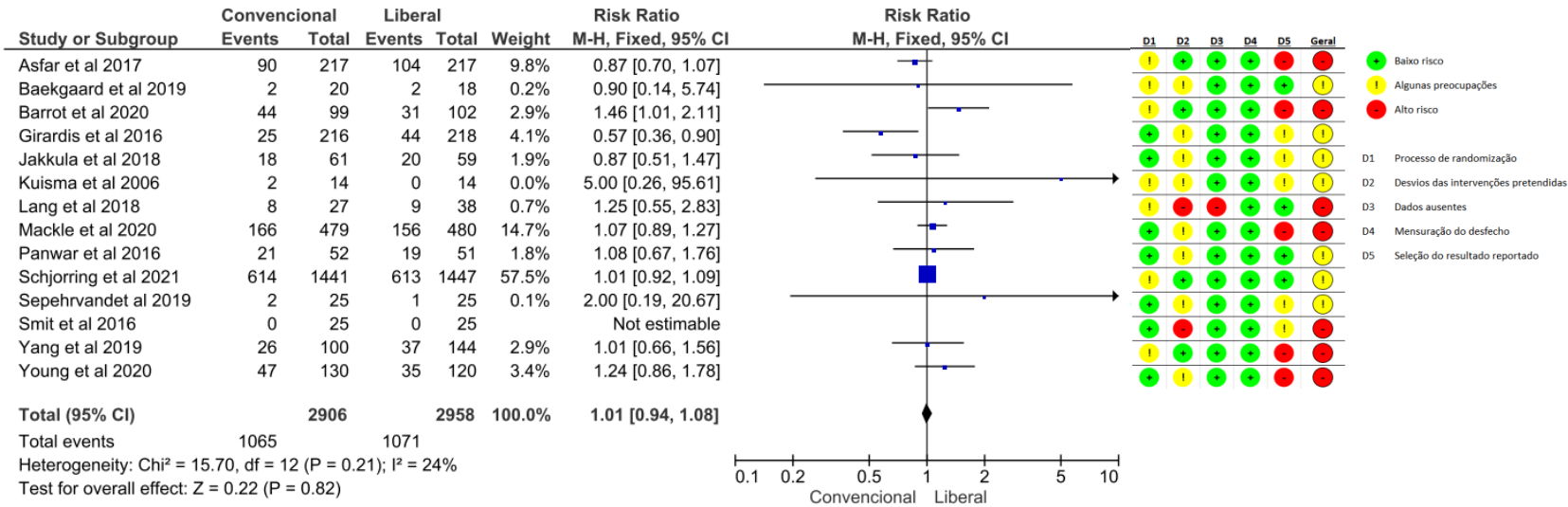
| Desfechos           | Número de participantes (estudos) | Risco relativo (95% IC) ou DM (95% IC) | Qualidade de evidência (GRADE) |
|---------------------|-----------------------------------|--|--------------------------------|
| Mortalidade         | 5864<br>(14 estudos)              | RR 1.01<br>(0.94-1.08)                 | ⊕⊕⊖⊖ baixo 1,2                 |
| Tempo de internação | 502<br>(2 estudos)                | DM 0.18<br>(-2.69-3.05)                | ⊕⊕⊖⊖ baixo 1,2,4               |
| Dias livres de VM   | 1.496<br>(3 estudos)              | DM 0.25<br>(-1.78-2.27)                | ⊕⊕⊖⊖ baixo 1,2,4               |

**Legenda:** IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; DM: diferença de média

### 5.6 Síntese quantitativa

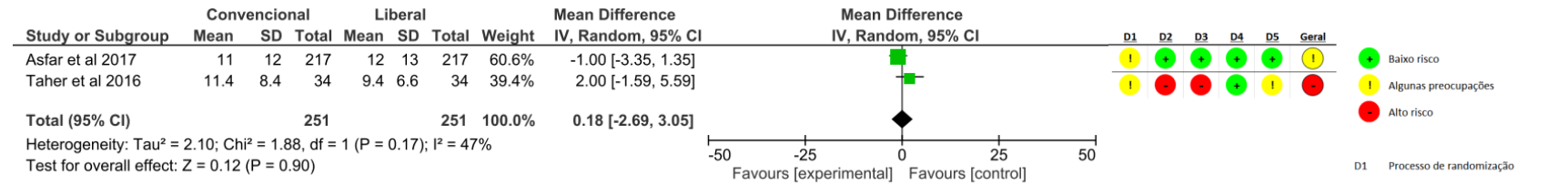
Dos estudos incluídos nesta revisão, 14 avaliaram o desfecho mortalidade. Assim, quando combinados, a metanálise mostrou (Figura 2) a ausência de diferença significativa para esse desfecho (1,01 m 95% IC: 0,94 a 1,08; N = 5864) quando o grupo de oxigenoterapia conservadora foi comparado ao grupo de oxigenoterapia liberal. A heterogeneidade dos estudos foi avaliada através do  $I^2$ , que nesta análise foi de 24%.

**Figura 2 – Mortalidade: oxigenoterapia conservadora versus liberal.**



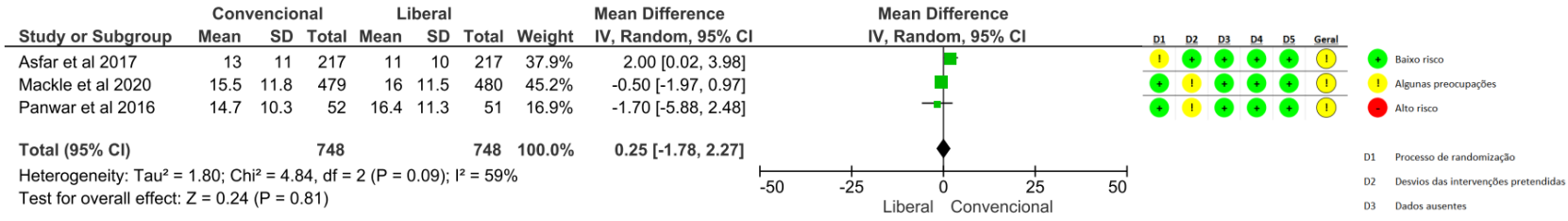
Foram incluídos na análise de tempo de internação 2 estudos, já que foram os que apresentaram seus resultados no formato de média. Desse modo, a metanálise mostrou (Figura 3) que não houve diferença significativa para esse desfecho (0,18 m 95% IC: - 2,69 a 3,05; N = 502), quando o grupo oxigenoterapia conservadora foi comparado ao grupo oxigenoterapia liberal. A heterogeneidade dos estudos, avaliada pelo  $I^2$ , foi de 47%.

**Figura 3** – Tempo de internação: oxigenoterapia conservadora *versus* liberal.



Para a análise do desfecho dias livres de ventilação mecânica, foram incluídos 3 estudos. A partir disso, a metanálise mostrou (Figura 4) que não houve diferença significativa para esse desfecho (0,25 m 95%: -1,78 a 2,27; N = 1496), quando o grupo oxigenoterapia conservadora foi comparado ao grupo oxigenoterapia liberal. A heterogeneidade dos estudos foi de  $I^2 = 59\%$ .

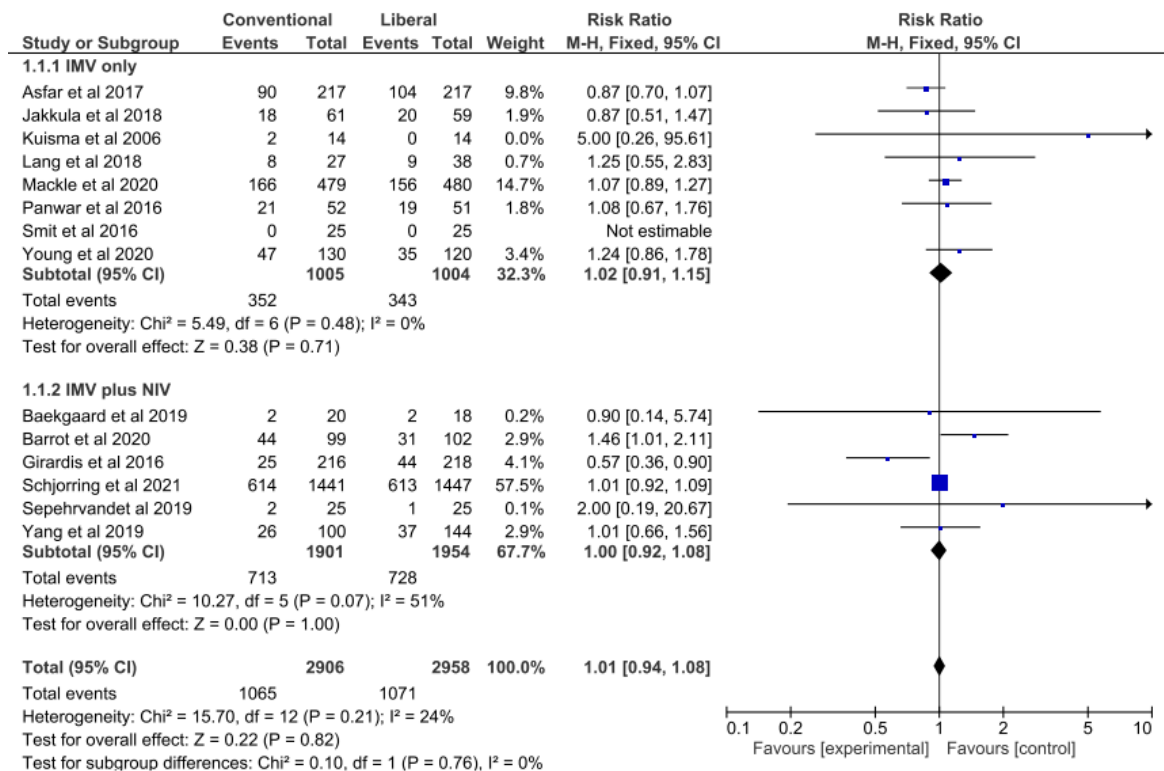
**Figura 4 – Dias livres de VM: oxigenoterapia conservadora versus liberal.**





Foi realizada uma análise de subgrupo com os estudos que incluíram pacientes em VMI e outra com estudos que mesclaram VMI e VNI (Figura 5), em que não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade tanto no subgrupo com VMI (1,02 m 95%: 0,91 a 1,15; N = 2009) quanto no subgrupo com VMI e VNI (1,00 m 95%: 0,92 a 1,08; N = 3855).

**Figura 5** – Análise de subgrupo: Apenas VMI e VMI juntamente com VNI (oxigenoterapia conservadora *versus* liberal).



## 6 DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática teve como principal objetivo identificar as evidências científicas sobre mortalidade de pacientes submetidos à oxigenoterapia conservadora em comparação àqueles submetidos à oxigenoterapia liberal, de modo que foi realizada a busca e seleção de ensaios clínicos randomizados de pacientes adultos em VM. A metanálise evidenciou que não houve diferença estatisticamente significativa para mortalidade, tempo de permanência na UTI e duração da VM entre os grupos de oxigenoterapia conservadora *versus* liberal.

Dos 14 estudos que apresentaram o desfecho mortalidade, a sua maioria concluiu que a oxigenoterapia conservadora não promoveu diferença significativa na redução da mortalidade quando comparada à liberal, exceto pelo estudo de Girardis *et al.* (2016)<sup>24</sup>, que apresentou diferença entre os grupos favorável à conservadora. Porém, este estudo apresentou desvios no protocolo, uma vez que foi interrompido antes do tempo previsto em decorrência de um desastre natural e o seu resultado colhido através de uma análise interina. Assim, a síntese quantitativa final desta revisão, ou seja, a metanálise, evidenciou a ausência de diferenças significativas entre os grupos na análise global e na análise de subgrupo (VMI exclusiva e VMI em conjunto com VNI). Além disso, torna-se importante salientar que houve uma dificuldade em delimitar o que era considerado hiperóxia, normóxia e hipóxia, para cada ensaio clínico randomizado incluído, visto que, considerando a média e desvio padrão de SpO<sub>2</sub> e de PaO<sub>2</sub> dos estudos individuais, o perfil de pacientes de cada grupo quanto a sua oxigenação se apresentou heterogêneo e tal fato pode ter contribuído para que possíveis diferenças entre os grupos não fossem identificadas na análise.

Adicionalmente, cabe destacar que os estudos incluídos apresentaram amostras heterogêneas em tamanho e comorbidades, além da metade deles apresentarem alto risco de viés<sup>20,21,23,53,72,73,77</sup>, com a análise da GRADE evidenciando um baixo nível de qualidade de evidência para este desfecho. Desse modo, considerando que existe plausibilidade biológica na hipótese de que a oferta de O<sub>2</sub> em excesso pode ser deletéria ao organismo e culminar em maiores complicações do quadro clínico, não se pode excluir a possibilidade de existirem diferenças clinicamente

significativas entre as intervenções <sup>9,19,44-48</sup>. Desse modo, estudos com melhor delineamento metodológico necessitam ser conduzidos a fim de permitir que a variável de caracterização da normóxia, hipóxia e hiperóxia seja a PaO<sub>2</sub> e a SpO<sub>2</sub>, ao invés da FiO<sub>2</sub>. Tal fato se faz necessário visto que níveis de gravidade diferentes entre os pacientes podem fazer com que a mesma FiO<sub>2</sub> programada resulte em diferentes valores de PaO<sub>2</sub> e SpO<sub>2</sub>. Dessa forma, é importante que novos ensaios clínicos randomizados busquem manter médias de PaO<sub>2</sub> e SpO<sub>2</sub> mais homogêneas dentro dos grupos, considerando os parâmetros normativos/científicos para definir as três condições supracitadas (hipóxia, normóxia e hiperóxia).

Em outras revisões sistemáticas realizadas previamente, a mortalidade também não diferiu entre os grupos <sup>27-30,51</sup>. Entretanto, a seleção de estudos observacionais, estudos com pacientes pediátricos, inclusão de um número limitado de estudos considerando os disponíveis na literatura e a utilização da escala de risco de viés Rob desatualizada, confere menor confiança aos achados, o que justifica a realização da presente revisão. Entretanto, mesmo a presente revisão apresentando um rigor metodológico maior, quando comparada as já publicadas, destaca-se que devido à heterogeneidade dos estudos em relação aos seus protocolos de oxigenoterapia e risco de viés considerável, os achados ainda não podem ser considerados como conclusivos.

Além disso, na presente revisão, foi realizada uma análise de subgrupo para o desfecho mortalidade, separando os estudos com pacientes exclusivamente em VMI daqueles em que os pacientes fizeram uso tanto de VMI quanto de VNI. Tal análise se fez necessária devido à hipótese de que há uma diferença no perfil de gravidade dos pacientes que recebem VMI, quando comparados àqueles que recebem VNI, já que a invasiva geralmente é indicada para casos mais graves ou refratários de IRpA <sup>3,79</sup>. Desse modo, a modalidade de oxigenoterapia recebida poderia ter um impacto maior em pacientes com maior gravidade do quadro. Entretanto, o resultado foi de que não houve redução de mortalidade entre os grupos mesmos após essa separação, indicando que mesmo em pacientes mais graves, um protocolo de O<sub>2</sub> mais restritivo não alterou mortalidade.

O tempo de internação foi avaliado em apenas dois estudos, devido ao fato dos demais estudos que analisaram esse desfecho terem apresentado os seus resultados em mediana e intervalo interquartil (IIQ), ao invés de média e desvio padrão. Embora os achados sejam oriundos da síntese quantitativa de um número reduzido de estudos, nenhuma diferença significativa entre os grupos de diferente protocolo de oxigenoterapia foi encontrada. Dessa forma, embora haja evidencia acerca das alterações *in vitro* e alterações histopatológicas da hiperóxia, os ensaios clínicos em sua maioria não demonstraram diferença estatística<sup>44,46</sup>. Há estudos publicados que apresentam dados acerca do surgimento de complicações no quadro clínico e possível prolongamento do tempo de internação em detrimento da hiperóxia, com aumento de atelectasias pulmonares que conferem plausibilidade biológica à hipótese<sup>80,81</sup>. No entanto, assim como ocorreu com o desfecho mortalidade, o resultado das outras revisões disponíveis sobre o tema, em sua maioria, foram negativas também para este desfecho, embora a confiança nos achados destas revisões sejam de baixa confiabilidade por conta das falhas metodológicas já citadas<sup>27-29,51</sup>.

Adicionalmente, em relação número de dias livres de ventilação mecânica, apenas 3 dos 6 estudos que mediram esse desfecho foram incluídos na metanálise por serem os únicos a terem apresentado os seus resultados na unidade de medida dias, bem como em média e desvio padrão da média. Assim, a síntese quantitativa evidenciou que não houve aumento significativo no número de dias livres de VM na presença da intervenção hiperóxia. Destaca-se que a metanálise foi realizada com apenas 3 estudos, com risco incerto de viés, apresentando algumas preocupações e tamanhos amostrais variáveis, sendo o estudo de Mackle *et al.* (2020)<sup>21</sup> o de maior peso, por apresentar amostra consideravelmente maior. Ao analisar outras revisões existentes, os resultados variaram. Na revisão mais recente<sup>30</sup>, de 2022, não houve redução significativa entre os grupos para o desfecho; porém, na revisão de Liu *et al.* (2021)<sup>27</sup>, houve uma redução significativa dos dias livres de VM no grupo liberal, em relação ao conservador. Entretanto, tal estudo apresenta limitações importantes, como a inclusão de um estudo com pacientes pediátricos<sup>65</sup> e a heterogeneidade dos parâmetros de O<sub>2</sub> empregados.

Por fim, a função pulmonar foi avaliada a partir da razão de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, que, embora não tenha entrado na metanálise, foi apresentado na análise dos resultados dos estudos. Assim, todos os 3 estudos incluídos que apresentaram a análise desse desfecho não encontraram melhora na função pulmonar em decorrência do uso de um protocolo conservador de oxigenoterapia. Além do dano tecidual no parênquima pulmonar, a hiperóxia pode também estimular uma vasoconstrição que reduz o débito cardíaco e reduz a perfusão do pulmão<sup>82,83</sup>. Desse modo, por mais que haja plausibilidade biológica para formular a hipótese de uma possível queda da função pulmonar secundária aos protocolos com oferta liberal de O<sub>2</sub>, os ensaios clínicos individuais não apresentaram diferenças entre os grupos estudados, embora estes apresentem risco de viés de alto a moderado, o que diminui a confiança dos achados.

Os pontos fortes dessa revisão foram a busca e seleção de artigos realizada de forma abrangente, sem restrição de ano ou idioma, e atualizada, incluindo os artigos mais atuais publicados. A análise do desfecho mortalidade teve uma seleção de artigos exclusivamente caracterizada por ensaios clínicos randomizados, que foram analisados não só em risco de viés, mas foi analisado o nível de evidência para o desfecho através da *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Outro ponto importante foi a análise de subgrupo realizada, que conferiu maior sensibilidade aos resultados obtidos. Nossa principal contribuição para a literatura é a presença de uma revisão atual, consistente metodologicamente e com achados importantes acerca dos diferentes protocolos de oxigenoterapia em pacientes ventilados mecanicamente, em que uso de oxigênio suplementar é comumente empregado na prática intensivista.

Não houve associação entre limitar oferta de O<sub>2</sub> e uma redução da mortalidade nesta revisão. Porém, este estudo apresentou limitações, como a dificuldade em unificar os parâmetros de oxigênio utilizados, já que esse valor variou bastante entre os estudos. Todavia, essa variação não afeta diretamente o desfecho, já que este é dicotômico e foi distribuído em um grupo intervenção e outro controle distintos, além de que essa variação pode ser útil na identificação de um aumento ou redução da mortalidade dose-dependente de O<sub>2</sub>. Houve também uma

heterogeneidade entre os estudos de acordo com seu risco de viés, já que alguns estudos não apresentaram sigilo de alocação e houve interferências por parte da equipe médica nos níveis de oxigênio de acordo com o estado de saúde do paciente, assim como houve também a análise de diferentes pontos de follow-up em um mesmo estudo e entre eles <sup>17,20,21,23,24,53,70,73,74,77</sup>. Entretanto, considerando que a mortalidade é um desfecho objetivo e dicotômico, essa diferença se mostra menos relevante e para isso foi realizada uma análise de risco de viés e de nível de evidência detalhada e consistente.

## 7 CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática com metanálise concluiu que a oxigenoterapia conservadora não promoveu redução significativa na mortalidade, tempo de permanência na UTI e dias livres de VM em pacientes internados em VM (VMI e VNI). Entretanto, como o uso de oxigênio é algo amplamente prescrito na prática intensivista e de extrema importância para sobrevivência dos pacientes, são necessários mais ensaios clínicos com um maior tamanho amostral e melhor delineamento, a fim de minimizar o risco de viés e conferir maior poder estatístico aos seus resultados.

## REFERÊNCIAS

1. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med*. 2010;38(10):1947–53.
2. De Carvalho CRR, Toufen C, Franca SA. Ventilação mecânica: Princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. *J Bras Pneumol*. 2007;33(SUPPL. 2).
3. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V, Bajwah S, Beasley R, et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72(6):i1-90.
4. Shultz SM, Hartmann PM. George E Holtzaple (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*. 2005;13(4):201–6.
5. Suzuki S, Eastwood GM, Peck L, Glassford NJ, Bellomo R. Current oxygen management in mechanically ventilated patients: A prospective observational cohort study. *J Crit Care* [Internet]. 2013;28(5):647–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.03.010>
6. Young PJ, Beasley RW, Capellier G, Eastwood GM, Webb SAR. Oxygenation targets and monitoring in the critically ill: A point prevalence study of clinical practice in Australia and New Zealand. *Crit Care Resusc*. 2015;17(3):202–7.
7. Helmerhorst HJF, Schultz MJ, van der Voort PHJ, Bosman RJ, Juffermans NP, de Jonge E, et al. Self-reported attitudes versus actual practice of oxygen therapy by ICU physicians and nurses. *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):1–9.
8. Rachmale S, Li G, Wilson G, Malinchoc M, Gajic O. Practice of excessive FIO<sub>2</sub> and effect on pulmonary outcomes in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Respir Care*. 2012;57(11):1887–93.
9. Altemeier WA, Sinclair SE. Hyperoxia in the intensive care unit: Why more is not always better. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(1):73–8.
10. W. Bruce Davis, M.D., Stephen I. Rennard, M.D., Peter B. Bitterman, M.D., and Ronald G. Crystal MD. Pulmonary Oxygen Toxicity — Early Reversible Changes in Human Alveolar Structures Induced by Hyperoxia. *N Engl J Med*. 1993;
11. Nash, Gerald MD, Blennerhassett, John B., M.B., Ch.B MRAC., Pontoppidan, Henning MD. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med*. 1967;
12. Smith BYJL. the Pathological Effects Due To Increase. *J Physiol*. 1849;24:19–25.



13. Crapo JD, Hayatdavoudi G, Knapp MJ, Fracica PJ, Wolfe WG, Piantadosi CA. Progressive alveolar septal injury in primates exposed to 60% oxygen for 14 days. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 1994;267(6 11-6).
14. Sinclair SE, Altemeier WA, Matute-Bello G, Chi EY. Augmented lung injury due to interaction between hyperoxia and mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32(12):2496–501.
15. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 1996;27(2):353–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00474-2](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(95)00474-2)
16. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PHJ, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(6):1–8.
17. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients: A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):43–51.
18. Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, Peck L, Young H, Garcia-Alvarez M, et al. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: A pilot before-and-after trial. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1414–22.
19. Helmerhorst HJF, Arts DL, Schultz MJ, Van Der Voort PHJ, Abu-Hanna A, De Jonge E, et al. Metrics of arterial hyperoxia and associated outcomes in critical care. *Crit Care Med*. 2017;45(2):187–95.
20. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(11):999–1008.
21. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*. 2020;382(11):989–98.
22. 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*. 2021;1301–11.
23. Asfar P, Schortgen F, Boisramé-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*. 2017;5(3):180–90.
24. 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 - J Am Med Assoc.* 2016;316(15):1583–9.
25. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An official American Thoracic Society/European Society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1253–63.
  26. Beasley R, Chien J, Douglas J, Eastlake L, Farah C, King G, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand oxygen guidelines for acute oxygen use in adults: Swimming between the flags. *Respirology.* 2015;20(8):1182–91.
  27. Liu L, Tian Y. Liberal or conservative oxygen therapy for ventilated patients in the ICU: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg [Internet].* 2021;16(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01634-4>
  28. Chen XL, Zhang BL, Meng C, Huang H Bin, Du B. Conservative oxygen therapy for critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care.* 2021;9(1):1–9.
  29. Li L, Zhang Y, Wang P, Chong W, Hai Y, Xu P, et al. Conservative versus liberal oxygen therapy for acutely ill medical patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud [Internet].* 2021;118:103924. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2021.103924>
  30. 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.* 2022;4(4):e0652.
  31. Dyck DR, Zylak CJ. Acute respiratory distress in adults. *Radiology.* 1973;106(3):497–501.
  32. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):788–800.
  33. Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: A clinical and molecular review. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(4):345–50.
  34. Bowton DL, Scuderi PE, Haponik EF. The incidence and effect on outcome of hypoxemia in hospitalized medical patients. *Am J Med.* 1994;97(1):38–46.
  35. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2017;92(9):1382–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.05.004>
  36. Slutsky AS. History of Mechanical Ventilation. From Vesalius to Ventilator-

- induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1106–15.
37. Sternbach GL, Varon J, Fromm RE, Sicuro M, Baskett PJF. Galen and the origins of artificial ventilation, the arteries and the pulse. *Resuscitation*. 2001;49(2):119–22.
  38. Garrison DH, Hast MH. Andreas vesalius on the larynx and Hyoid bone: An annotated translation from the 1543 and 1555 editions of *de humani corporis fabrica*. *Med Hist*. 1993;37(1):3–36.
  39. Shaw LA, Drinker P. an Apparatus for the Prolonged Administration of Artificial Respiration. *J Clin Invest*. 1929;8(1):33–46.
  40. Ibsen B. The Anæsthetist's Viewpoint on the Treatment of Respiratory Complications in Poliomyelitis during the Epidemic in Copenhagen, 1952. *J R Soc Med*. 1954;47(1):72–4.
  41. Lassen HCA. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen. *Lancet*. 1953;1:37.
  42. Martin DS, Grocott MPW. Oxygen therapy in critical illness: Precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med*. 2013;41(2):423–32.
  43. Ewandrowski KENTBL, Flood J, Smith N, Ruoff K, Ferraro MJ, Cott V, et al. Case Records of the Massachusetts General Hospital BY ods , and conversion factors for tests commonly or- and recorded in the Case Records . The table revises used at MGH ( MGH units ) and the units of the Système International d ' Unités ( SI units ), wi. *New Engl J Med* Downloaded. 1998;339(15):1063–73.
  44. Gore A, Muralidhar M, Espey MG, Degenhardt K, Mantell LL. Hyperoxia sensing: From molecular mechanisms to significance in disease. *J Immunotoxicol*. 2010;7(4):239–54.
  45. Jones R, Zapol WM, Reid L. Pulmonary artery remodeling and pulmonary hypertension after exposure to hyperoxia for 7 days. A morphometric and hemodynamic study. *Am J Pathol*. 1984;117(2):273–85.
  46. Lee PJ, Choi AMK. Pathways of cell signaling in hyperoxia. *Free Radic Biol Med*. 2003;35(4):341–50.
  47. De Paepe ME, Mao Q, Chao Y, Powell JL, Rubin LP, Sharma S. Hyperoxia-induced apoptosis and Fas/FasL expression in lung epithelial cells. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(4 33-4).
  48. Schjørring OL, Jensen AKG, Nielsen CG, Ciubotariu A, Perner A, Wetterslev J, et al. Arterial oxygen tensions in mechanically ventilated ICU patients and mortality: a retrospective, multicentre, observational cohort study. *Br J Anaesth*. 2020;124(4):420–9.

49. Mikkelsen ME, Anderson B, Christie JD, Hopkins RO, Lanken PN. Can we optimize long-term outcomes in acute respiratory distress syndrome by targeting normoxemia? *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(4):613–8.
50. Helmerhorst HJF, Schultz MJ, Van Der Voort PHJ, Bosman RJ, Juffermans NP, De Wilde RBP, et al. Effectiveness and Clinical Outcomes of a Two-Step Implementation of Conservative Oxygenation Targets in Critically Ill Patients: A before and after Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(3):554–63.
51. Chu DK, Kim LHY, 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* [Internet]. 2018;391(10131):1693–705. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30479-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30479-3)
52. Mackle D, Bllomo R, Beasley R, Deane A, Eastwood G, Finfer S. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*. 2020;382(11):989–98.
53. 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* [Internet]. 2020;46(1):17–26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05857-x>
54. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) Full Guidance Document. *Br Med J* [Internet]. 2019;(July):1–72. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
55. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook [Internet]. 2013 [cited 2021 May 25]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.m9385o5z3li7>
56. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses | Cochrane Training [Internet]. [cited 2022 Apr 29]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.1/chapter-10>
57. Jibaja M, Ortiz-Ruiz G, García F, Garay-Fernández M, de Jesús Montelongo F, Martínez J, et al. Hospital Mortality and Effect of Adjusting PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> According to Altitude Above the Sea Level in Acclimatized Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation. A Multicenter Study. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(4):218–24.
58. Livingston AE, Hutchinson AF, Brooks LA. Use of excessive supplemental oxygen in mechanically ventilated patients is based on unit culture. A multiple-methods study in a regional intensive care unit. *Aust Crit Care* [Internet]. 2020;33(4):343–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2019.07.001>

59. Nael J, Ruggiu M, Bailleul C, Ortuno S, Diehl JL, Vimpère D, et al. Impact of hyperoxia on patients hospitalized in an intensive care unit for acute heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2019;112(12):748–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.09.003>
60. Staehr-Rye AK, Meyhoff CS, Scheffenbichler FT, Vidal Melo MF, Gätke MR, Walsh JL, et al. High intraoperative inspiratory oxygen fraction and risk of major respiratory complications. *Br J Anaesth*. 2017;119(1):140–9.
61. Winiszewski H, Barrot L, Piton G, Capellier G. Intensive care unit randomised trial comparing two approaches to oxygen therapy (ICU-ROX): Results of the pilot phase. *Crit Care Resusc*. 2018;20(3):245–6.
62. Lin X, Wang P, Liu DW, Guo YW, Xie CH, Wang B, et al. Intraoperative oxygen concentration and postoperative delirium after laparoscopic gastric and colorectal malignancies surgery: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Interv Aging*. 2021;16(June):1085–93.
63. Young P, Bailey M, Bellomo R, Bernard S, Dicker B, Freebairn R, et al. HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): A randomised controlled feasibility trial. *Resuscitation* [Internet]. 2014;85(12):1686–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.09.011>
64. Lopez MG, Pretorius M, Shotwell MS, Deegan R, Eagle SS, Bennett JM, et al. The Risk of Oxygen during Cardiac Surgery (ROCS) trial: Study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. 2017;18(1):1–11.
65. Peters MJ, Jones GAL, Wiley D, Wulff J, Ramnarayan P, Ray S, et al. Conservative versus liberal oxygenation targets in critically ill children: the randomised multiple-centre pilot Oxy-PICU trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018;44(8):1240–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5232-7>
66. Jones GAL, Ramnarayan P, Raman S, Inwald D, Grocott MPW, Eaton S, et al. Protocol for a randomised pilot multiple centre trial of conservative versus liberal oxygenation targets in critically ill children (Oxy-PICU). *BMJ Open*. 2017;7(12).
67. Shaefi S, Shankar P, Mueller AL, O’Gara BP, Spear K, Khabbaz KR, et al. Intraoperative oxygen concentration and neurocognition after cardiac surgery a randomized clinical trial. *Anesthesiology*. 2021;134(2):189–201.
68. Gottlieb M, Goldstein C, Ward EJ. Is the Liberal Use of Oxygen Associated With Worse Outcomes Among Critically Ill Patients? *Ann Emerg Med* [Internet]. 2019;73(2):180–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.07.018>
69. Solie C, Runde D. Liberal vs. Conservative oxygen therapy in acutely ill adults. *Am Fam Physician*. 2019;99(1).

70. Kuisma M, Boyd J, Voipio V, Alaspää A, Roine RO, Rosenberg P. Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study. *Resuscitation*. 2006;69(2):199–206.
71. Jakkula P, Reinikainen M, Hästbacka J, Loisa P, Tiainen M, Pettilä V, et al. Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018;44(12):2112–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5453-9>
72. Lång M, Skrifvars MB, Siironen J, Tanskanen P, Ala-Peijari M, Koivisto T, et al. A pilot study of hyperoxemia on neurological injury, inflammation and oxidative stress. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(6):801–10.
73. Yang X, Shang Y, Yuan S. Low versus high pulse oxygen saturation directed oxygen therapy in critically ill patients: A randomized controlled pilot study. *J Thorac Dis*. 2019;11(10):4234–40.
74. Sepehrvand N, Alemayehu W, Rowe BH, McAlister FA, van Diepen S, Stickland M, et al. High vs. low oxygen therapy in patients with acute heart failure: HiLo-HF pilot trial. *ESC Hear Fail*. 2019;6(4):667–77.
75. Baekgaard JS, Isbye D, Ottosen CI, Larsen MH, Andersen JH, Rasmussen LS, et al. Restrictive vs liberal oxygen for trauma patients-the TRAUMOX1 pilot randomised clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(7):947–55.
76. Taher A, Pilehvari Z, Poorolajal J, Aghajanloo M. Effects of normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: A randomized controlled clinical trial. *Trauma Mon*. 2016;21(1):1–5.
77. Smit B, Smulders YM, de Waard MC, Boer C, Vonk ABA, Veerhoek D, et al. Moderate hyperoxic versus near-physiological oxygen targets during and after coronary artery bypass surgery: A randomised controlled trial. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1240-6>
78. Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beas-Ley R, Deane A, Eastwood G, et al. The members of the writing committee (. 2020;11:382.
79. Velasco I, Neto R, Souza H, Marino L. *Medicina de Emergência: Abordagem Prática*. 14th ed. São Paulo: MANOLE; 2020. 1819 p.
80. Suzuki S, Eastwood GM, Goodwin MD, Noë GD, Smith PE, Glassford N, et al. Atelectasis and mechanical ventilation mode during conservative oxygen therapy: A before-and-after study. *J Crit Care* [Internet]. 2015;30(6):1232–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.07.033>
81. Helmerhorst HJF, Schouten LRA, Wagenaar GTM, Juffermans NP, Roelofs JJTH, Schultz MJ, et al. Hyperoxia provokes a time- and dose-dependent

- inflammatory response in mechanically ventilated mice, irrespective of tidal volumes. *Intensive Care Med Exp.* 2017;5(1).
82. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol Circ Physiol.* 1986;250(5):H822–7.
83. Mouren S, Souktani R, Beaussier M, Abdenour L, Arthaud M, Duvelleroy M, et al. Mechanisms of coronary vasoconstriction induced by high arterial oxygen tension. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 1997;272(1 41-1).