



**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC I**

MILENA BRANDÃO RIOS  
SOFIA DE ANDRADE PEREIRA  
TALYTA BORGES CORDEIRO

**O RISCO DA HIPERÓXIA EM PACIENTES COM COVID-19**  
**THE RISK OF HYPEROXIA IN PATIENTS WITH COVID-19**

**Marabá/PA**

**2022**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

	Angiotensina
Ang	Receptores de Ang II tipo 1
AT1	Receptores de Ang II tipo 2
AT2	Chikunguya
CHIKV	Doença do Coronavírus 19
COVID-19	Creatina Fosfoquinase
CPK	Descritores em Ciência da Saúde Dengue
DECS	Dengue
DENV	Doença respiratória aguda
DRA	Enzima conversora de angiotensina
ECA	Enzima conversora de angiotensina 2
ECA2	Oxigênio de alto fluxo fornecido por cânula nasal
HFNC	Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa
HIF-1 $\alpha$	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV	Lactato Desidrogenase
LDH	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MERS-CoV	Ventilação não invasiva
NIV	Organização Mundial de Saúde
OMS	Oxigênio
O <sub>2</sub>	Proteína C Reativa
PCR	Protrombina
PT	Espécies reativas de oxigênio
ROS	Síndrome de Liberação de Citocinas
RSC	Regulamento Sanitário Internacional
RSI	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS	Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV	Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SARS-CoV-2	

SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SpO2	Saturação periférica de oxigênio
SRA	Sistema renina angiotensina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
ZIKV	Zika

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1. Problema de pesquisa.....	10
1.2. Justificativa.....	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 História da Covid-19.....	12
2.2 Impacto Social da Covid-19.....	13
2.3 Dados Epidemiológicos da Covid-19.....	14
2.4 Fatores de Risco para Doença Grave.....	14
2.5 Fisiopatologia da Lesão Pulmonar na Covid-19.....	16
2.6 Manifestações Clínicas.....	18
2.7 Hiperóxia na Covid-19.....	19
3. OBJETIVOS.....	20
3.1. Objetivo Geral.....	20
3.2. Objetivos Específicos.....	20
4. METODOLOGIA.....	20
4.1. Desenho do Estudo.....	20
4.2. Critérios de Inclusão .....	21
4.3. Critério de Exclusão .....	21
4.4. Local e Período do estudo .....	21
4.5. Procedimentos para a Coleta de Dados.....	22
5. DESFECHOS .....	21
5.1. Primários.....	21
5.2. Secundários.....	22
6. RESULTADOS ESPERADOS .....	22
7. CRONOGRAMA .....	22
Referências Bibliográficas.....	23
Anexos.....	28



## RESUMO

No ano de 2019, o mundo foi assolado por uma pandemia causado pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) devido sua alta taxa de infecção através de secreções respiratórias. Para auxiliar os sintomas alguns pacientes foram intubados para receber oxigênio suplementar, todavia o uso em excesso desse oxigênio a logo prazo causa inúmeras complicações ao paciente. Desse modo, o objetivo do trabalho é informar aos profissionais e estudantes na área da saúde sobre as consequências do uso imprudente da oxigenoterapia no período do covid-19 e como pode interferir na qualidade de vida do paciente. A metodologia utilizada foi uma revisão sistemática de várias literaturas a partir de critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no trabalho. O resultado esperado é trazer visibilidade possibilitando uma reflexão acerca do tema para que intervenções possam ser tomadas. No qual, o tema possa ser discutido em eventos, revistas e congressos incrementando o conhecimento na comunidade.

**Palavras chaves: Oxigênio; Hiperóxia; Covid-19; Lesão Pulmonar Induzida por Ventilação Mecânica.**

## ABSTRACT

In the year 2019, the world was hit by a pandemic caused by the severe acute respiratory

syndrome virus 2 (SARS-CoV-2) due to its high rate of infection through respiratory secretions. To help with symptoms, some patients have been intubated for supplemental oxygen, however overuse of this oxygen over the long term causes numerous patient complications. Thus, the objective of the work is to inform professionals and students in the health area about the consequences of the reckless use of oxygen therapy during the covid-19 period and how it can interfere with the patient's quality of life. The methodology used was a systematic review of several literatures based on inclusion and exclusion criteria established in the work. The expected result is to bring visibility, enabling a reflection on the theme so that interventions can be taken. In which, the theme can be discussed in events, magazines and congresses, increasing knowledge in the community.

**Keywords: Oxygen; Hyperoxia; Covid-19; Mechanical Ventilation-Induced Lung Injury.**

## 1 INTRODUÇÃO

O oxigênio (O<sub>2</sub>) é o elemento químico fundamental para toda a matéria orgânica, logo é indispensável para a sobrevivência humana. Sendo assim, patologias que interfiram no funcionamento da perfusão pulmonar são de grande risco, podendo levar o paciente a morte ou causando muitas vezes lesões irreversíveis no sistema nervoso, reduzindo a qualidade de vida do paciente.

No final de 2019, o novo coronavírus foi identificado como a causa de um grupo de casos de pneumonia em Wuhan, localizada na China. A infecção se propagou de forma rápida, resultando em uma epidemia, seguida por uma pandemia. A principal via de transmissão do vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) é liberado a partir de secreções respiratórias durante a tosse, espirro ou fala, infectando a outra pessoa por meio da inalação ou contato com as mucosas. A infecção também pode ocorrer por contaminação das mãos e superfícies (MCINTOSH, 2021).

A infecção causada por esse vírus pode se apresentar clinicamente de três principais formas: assintomáticos, pacientes com doença respiratória aguda (DRA) ou pneumonia em diferentes graus de gravidade. A maioria das pessoas vai cursar de forma assintomática ou apresentar sinais e sintomas de leves a moderados, semelhantes a uma gripe comum, contudo ela pode se apresentar de forma severa em uma pequena parcela da população com comorbidades. Os sintomas relatados foram febre, tosse, mialgia, fadiga, coriza, cefaleia e diarreia, em alguns casos podem incluir náuseas, vômitos, convulsão e alteração do olfato e paladar (XAVIER et al., 2020).

A evolução para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foi relatada em até 20% dos casos de pneumonia por SARS-CoV-2, com quase 41% em pacientes hospitalizados (WANG et al., 2020). Apesar da necessidade de ventilação, foi observado que inicialmente alguns pacientes que requerem intubação têm complacência pulmonar preservada, indicando patologia pulmonar diferentemente do que é vista na SDRA. Além disso, as alterações na regulação da perfusão pulmonar em pacientes com SARS-CoV-2 contribuem para a hipoxemia (GATTIONI et al., 2020), dentre elas podemos citar a lesão vascular direta que desencadeiam o quadro de hipercoagulabilidade, microtrombos pulmonares e embolia (CUI et al., 2021). Outras alterações da regulação da perfusão pulmonar incluem a desregulação do sistema renina angiotensina (SRA), perda da vasoconstrição hipóxica e vasoplegia (ACKERMANN et al., 2020).

O SRA tem um papel crítico no sistema cardiovascular. A angiotensina (Ang) II é produzida a partir da Ang I pela enzima conversora de angiotensina (ECA), por sua vez a Ang II liga-se a dois

principais tipos de receptores: os receptores de Ang II tipo 1 (AT1) e Ang II tipo 2 (AT2). A estimulação do receptor AT1 modula as ações principais clássicas da Ang II, aumentando a pressão arterial. A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é responsável pela hidrólise de Ang I em Ang- (1-9) e Ang II em Ang- (1-7). A Ang- (1-7) tem ação de vasodilatação, que antagoniza a vasoconstrição mediada pela estimulação do receptor AT1, reduzindo a pressão arterial e disponibilizando um efeito protetor do órgão (IWAI; HORIUCHI, 2009).

Na patogênese da COVID-19, foram relatados que o aumento dos níveis de receptores ECA2 na superfície da célula facilita a intrusão de SARS-Cov2 durante a fase inicial da infecção, mas em quadros mais graves, os níveis de ECA2 se apresentam baixos devido a liberação do receptor ECA2 da superfície celular, o que pode piorar a situação mediante à conversão insuficiente de Ang II. A redução da atividade da ECA2, reduz a conversão de Ang II em AT1-7, desencadeando um aumento de Ang II. A elevação de Ang II pode ser responsável pelo desenvolvimento de fibrose pulmonar e contribuir significativamente para uma inflamação descontrolada (KOCH et al., 2021).

O Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ) é um dos fatores centrais para a expressão de ECA2. O HIF-1 $\alpha$  ativo é dependente de O<sub>2</sub>, portanto a administração de O<sub>2</sub> suplementar pode induzir uma redução no HIF-1 $\alpha$  e, conseqüentemente de ECA2, reduzindo os locais de ligação para SARS-CoV-2, efeito útil na fase inicial da infecção. Em casos de complicações pulmonares graves, administração de hiperóxia intermitente com hipóxia relativa consecutiva na unidade de tratamento intensivo aparentemente apresenta uma chance de elevação dos níveis antes reduzidos do receptor de ECA2 na pneumonia grave causada pelo SARS-CoV-2, possibilitando o restabelecimento da conversão adequada de Ang II em AT (1-7) (KOCH et al., 2021).

A oxigenoterapia tem como objetivo promover O<sub>2</sub> acima da concentração do ar ambiente (entre 21 e 23%), garantindo dessa forma uma adequada oxigenação dos tecidos (SILVA; NEVES; JUNIOR, 2021). Segundo Hanidziar (2020) a oxigenioterapia é um dos tratamentos mais utilizados em pacientes internados com COVID-19.

Hiperóxia é definida como excesso de oxigênio suplementar, embora ela seja útil a curto prazo, pode desenvolver complicações quando administrada de forma prolongada (THEODORE, 2020). Assim, destacam-se a desregulação da homeostase do sistema cardiovascular, produção de espécies reativas de oxigênio e lesão celular por estresse oxidativo (KOCH et al., 2021). Além disso causa perturbações do sistema imunológico, disfunção metabólica, mudanças na hemodinâmica e funcionalidade da barreira alveolar (HANIDZIAR; ROBSON, 2021).

### 1.1 Problema ne Pesquisa

Quais as consequências do uso da hiperóxia no tratamento contra o vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2)?

### 1.2 JUSTIFICATIVA

O coronavírus (Covid-19) são uma grande família de vírus que causam doenças que variam do resfriado comum a enfermidades mais graves, como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) (DE WIT et al., 2016). No atual cenário epidemiológico brasileiro, os arbovírus mais comuns são dengue (DENV), chikunguya (CHIKV) e Zika (ZIKV), além do vírus da febre-amarela em expansão e outros arbovírus com potencial de disseminação no país (DONALISIO et al., 2017).

Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil desde o primeiro caso do coronavírus em 2020 até 2021, 21.445.65 milhões de pessoas foram infectadas, é um total de 597.255 mortes registradas. Além disso, nas últimas atualizações de outubro de 2021, a incidência de contaminação no Brasil é de 10 205,1 por 100 mil habitantes e taxa de mortalidade está em 284,2 por mil habitantes (BRASIL, 2021).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), tem-se registrado no mundo todo 231 milhões de casos do covid-19 e aproximadamente 4,7 milhões de óbitos. Todavia, as taxas semanais de incidência como as de mortalidade reduziram cerca de 10% quando comparadas a anterior. No mês de setembro de 2021, a incidência era de 3,3 milhões e o número de óbitos chegou a cerca de 55.000 mil. O Mediterrâneo Oriental possuiu a menor taxa de incidência, seguido pelo Pacífico Ocidental, as Américas, a região africana e o sul - Região da Ásia Oriental (WHO, 2021).

De acordo com Farias, Colares, Barretoti e Cavalcanti (2020), ao ver o colapso de outros países como a Itália, o Brasil pôde traçar planos para que os danos fossem diminuídos. Desse modo, houve a implementação do isolamento social visando a redução da sobrecarga na atenção secundária e terciária, construções de hospitais de campanha, além de limitar o uso dos recursos de alta complexidade com pacientes que se enquadravam no nível primário. O modelo brasileiro, com suas equipes de estratégia saúde da família e enfoque territorial, apresentou impactos positivos na saúde da população e papel importante na rede assistencial de cuidados, além de poder contribuir vigorosamente para a abordagem comunitária, necessária no enfrentamento de qualquer epidemia (MEDINA et al., 2020).

A terapia com oxigênio produz um delicado equilíbrio entre benefício e dano, dependendo da dose, duração e doenças subjacentes. Em pacientes gravemente enfermos, os efeitos prejudiciais são acentuados e podem eventualmente prevalecer, considerando a duração prolongada do oxigênio suplementar e a susceptibilidade do paciente à inflamação e a presença de instabilidade cardiovascular (AGUIAR et al., 2018).

Na atual pandemia de síndrome respiratória aguda grave corona vírus 2 (SARS-CoV-2), administração terapêutica de oxigênio é um procedimento comum para mitigar a hipóxia do paciente no curso de pneumonia grave por doença do coronavírus 2019 (COVID-19). No entanto, o oxigênio adicional causa uma variedade de efeitos colaterais bem conhecidos, afetando vários sistemas que regulam a homeostase cardiovascular e respiratória, bem como a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) por meio do estresse oxidativo (KOCH et al., 2021).

Para pacientes hospitalizados com insuficiência respiratória hipoxêmica devido a COVID-19 que estão recebendo oxigênio ou modalidades não invasivas de suporte (incluindo oxigênio de baixo fluxo, oxigênio de alto fluxo fornecido por cânula nasal [HFNC] ou ventilação não invasiva [NIV]), recomenda-se passar o máximo de tempo possível e seguro na posição prona. Mas se reconhece que alguns pacientes têm dificuldade a esta manobra devido o desconforto ou preferência pessoal (por exemplo, dor no rosto, pescoço ou braço; não consegue adormecer propenso) ou desconforto de hardware externo (por exemplo, máscara e tubo). Contudo, se uma saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) mais alta for alcançada durante a ressuscitação e estabilização iniciais, o oxigênio suplementar deve ser retirado assim que for seguro para evitar hiperóxia prolongada (ANESI et al., 2021).

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 História da COVID-19**

Segundo a Secretaria de Estado da Saúde (2021) a COVID-19 é conhecida como uma síndrome respiratória causada por uma variante do vírus SARS-COV. MARTIN et al. (2020) apresenta que este vírus é pertencente à subfamília Coronavirinae, família Coronaviridae, e a ordem Nidovirales. E compreende duas categorias que afetam os seres humanos a  $\alpha$ -coronavírus e  $\beta$ -coronavírus. A partir disso, em conjunto com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Organização Pan-Americana de Saúde (2020), apresentou a identificação de sete novas variantes do vírus em humanos, desde o início da pandemia, estes são: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-

NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV, MERS-COV e, por fim, o novo coronavírus sendo o responsável pela COVID – 19. Segundo a Secretaria de Estado da Saúde (2021), o agente do coronavírus se tornou conhecido em dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Porém seu início, em humanos, tornou-se vigente bem antes disso, o primeiro caso registrado na história, foi por volta de 1960 na Inglaterra.

A identificação do HCoV como primeiro coronavírus humano ocorreu através de análises de fluidos nasais dos pacientes com o quadro gripal básico. Em 2002, houve a evidencia de quatro subtipos de coronavírus que possuem chance de afetar os seres humanos: dois  $\alpha$ -coronavírus (229E e NL63), e dois  $\beta$ -coronavírus (Oc43 e HKU1), que são responsáveis em regra pelas infecções respiratórias superiores e/ou inferiores. Além disso, no mesmo ano o aumento de estudos e pesquisas sobre esse tipo de vírus contribuiu com o domínio da patologia estimulada por esse agente infeccioso, a partir da descoberta de seu potencial letal (OPAS, 2020).

Disso em diante, anos após o aparecimento do SARS – CoV, um  $\beta$ -coronavírus desconhecido em seres humanos, teve sua primeira participação na sociedade. Em 2012, esse novo agente, encontrado em um paciente na Arábia Saudita, é então o autor da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, denominado posteriormente MERS-CoV. Até que, em junho de 2020, a Doença do Coronavírus 2019, por ser uma patologia de contaminação por gotículas que atinge principalmente o sistema respiratório, teve sua proliferação avançada, levando a grandes instituições como a OMS, declarar emergência de saúde pública em janeiro de 2020 e em seguida, caracterizar o cenário como uma pandemia em março de 2020 (PALMORE; SMITH, 2021). Enquanto no Brasil, a confirmação do primeiro caso aconteceu em 26 de fevereiro e o primeiro óbito no dia 16 de março de 2020 (MARTIN et al., 2020).

## **2.2 Impacto Social da COVID-19**

A partir do momento em que a OMS, decretou estado pandêmico em março de 2020, constituiu-se uma emergência de saúde pública de importância internacional, visto que essa é o mais alto nível de alerta para os termos do Regulamento Sanitário Internacional (RSI). Esta decisão foi prevista pelo Comitê de Emergências do RSI para que houvesse o aprimoramento da coordenação, cooperação e solidariedade universal de paralisar a propagação do vírus (OPAS, 2020). Em face desse cenário, a precibilidade dos sistemas de saúde tem se destacado pelo mundo, em consonância da alta demanda de atendimento de alta complexidade e densidade tecnológica (HORTON, 2020). Desse ponto em diante, se dá início a nova corrida mundial para imobilizar o

vírus, com condutas de proteção social e controle da curva epidêmica, realizadas por meio da disseminação de testes, diretrizes de higiene respiratória, uso de máscara, distanciamento social de quem tem teste positivo, isolamento após exposição e distanciamento físico, evitando aglomerações em massa (GARCIA; DUARTE, 2020).

A crise da covid-19 certamente trará consequências prolongadas para as sociedades ao redor do globo, como uma grave recessão econômica, educacional e consequências psicossociais (GOSTIN; WILEY, 2020). Além de acentuar os cenários de desigualdade, a crise epidêmica também influenciou o papel do Estado e dos governantes (SANTOS, 2020). Estes, não foram responsáveis apenas por coordenar ações de enfrentamento da epidemia e controle de suas consequências, mas também para direcionar a necessária coesão social (HAMILTON; SAFFORD, 2020). À vista disso, a tomada de decisão sobre (não) vacinação ou sobre (não) seguimento de medidas de prevenção e controle da propagação da COVID-19, com foco nos indivíduos, moldada pelo pertencimento social, é superada pelas diferenças sociais e isso vai refletir as percepções de risco, susceptibilidade à doença e no acesso aos serviços de saúde, que podem contribuir para as conhecidas desigualdades em saúde na saúde e na sociedade (COUTO; BARBIERI; MATOS, 2021).

Ainda segundo Couto, Barbieri e Matos (2021) a responsabilidade individual, com as consequências de culpar objetos, uma vez que as estratégias de mitigação não levam em conta a complexidade do momento presente, pode reforçar preconceitos ao não considerar a intersecção de gênero, raça / cor, classe, geração e signos indicativos de escolha e preocupação com a saúde. No nível da sociedade, a resposta à pandemia e seu sucesso questionam as ações e compromissos de instituições, organizações e governos na formulação de políticas públicas, garantindo a segurança econômica, o status socioeconômico e apoiando os grupos mais vulneráveis e as ações eficazes de políticas governamentais devem ser baseadas nas melhores evidências disponíveis. De acordo com Harrison e Wu (2020), a crise provocada pela COVID-19 mostrou, por um lado, uma confiança renovada na ciência e na medicina. Por outro lado, demonstrações de resistência às medidas atuais, negação científica e menor índice de distanciamento físico do que o esperado em certas cidades e em determinados segmentos da sociedade, contrastavam ao contrário das grandes esperanças de uma vacina contra COVID-19, condição até então, necessária para que a vida volte a ser "normal". A agitação em torno de uma vacina SarsCoV2 é contextualizada com sentimentos imediatos como medo e incerteza, mas o fenômeno maior da hesitação da vacina pode não ter acabado.

### 2.3 Dados Epidemiológicos da COVID-19

De acordo com a plataforma do Governo Federal até o mês de novembro de 2021, o Brasil registrou um total de 22.012.150 casos acumulados desde o início da pandemia, além disso, o país perdeu 612.518 dos seus cidadãos, Painel Coronavírus (<https://covid.saude.gov.br/>). Com isso, a taxa de letalidade registrada é em média de 3%, que quando comparado a outras doenças virais é relativamente baixa, entretanto, por ter uma alta taxa de contaminação, a pandemia teve um grande impacto na saúde pública e privada do Brasil. Nesse contexto, foi realizado um estudo na China com a participação de 1009 pacientes com Síndrome Respiratória Aguda, o resultado apresentado foi que 41% foram hospitalizados e mais de 70% desse público necessitou de oxigênio suplementar (SIEMIENIUK et al., 2018).

### 2.4 Fatores de Risco para Doença Grave

**Idade** – A doença grave pode afetar qualquer indivíduo previamente saudável e em qualquer idade, no entanto tem predileção por grupo de pessoas mais velhas que apresentam comorbidades (MCINTOSH, 2021). Crianças e adolescentes de todas as idades podem adquirir COVID-19. Embora normalmente apresentem redução do risco de exposição e menor frequência da realização de testes do que os adultos. Os sintomas são similares em crianças e adultos, apesar da infecção sintomática ser relativamente incomum em crianças e adolescentes (DEVILLE; SONG; OUELLETTE, 2021).

**Comorbidades** – Uma série de comorbidades e condições clínicas foram relacionadas a apresentação grave da doença, onde houve necessidade de internação hospitalar ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI), intubação, ventilação mecânica ou morte (MCINTOSH, 2021). São elas: câncer, doença cerebrovascular, doença renal crônica, doença pulmonar crônica, doença hepática crônica, diabetes mellitus, problemas cardíacos, vírus da imunodeficiência humana (HIV), transtornos da saúde mental, condições neurológicas, obesidade, gravidez e uso de corticosteroides ou outros medicamentos imunossupressores (WILLIAMSON et al., 2020). Petrilli et al. (2020) relatou que apesar de apontarem a idade avançada, insuficiência cardíaca e sexo masculino como os principais fatores de risco da doença grave, baixa SpO<sub>2</sub> na admissão, nível de dímero D >2500, proteína C reativa (PCR) > 200 e troponina >1, estão mais fortemente relacionados a quadros mais

críticos do que a idade e comorbidades.

**Anormalidades laboratoriais** – Várias anormalidades laboratoriais estão relacionadas a um prognóstico pior como trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, tempo de protrombina elevado (PT), creatina fosfoquinase (CPK) aumentada e lesão renal aguda (WU et al., 2020). Zhou et al. (2020) relata outras anormalidades como dímero D > 1 mcg/mL, linfopenia e elevação dos níveis de lactato desidrogenase (LDH), troponina e marcadores inflamatórios. Dentre esses marcadores temos PCR, ferritina e citocinas inflamatórias (interleucina 6 e fator de necrose tumoral-alfa).

**Fatores virais** – Em 2020, um estudo realizado no Primeiro Hospital da Universidade de Nanchang na China, foram analisadas as cargas virais de 76 pacientes. Constatou-se que a carga viral média dos casos graves é cerca de 60 vezes maior que aquelas encontradas nos casos mais brandos, supõe-se, portanto, que os níveis mais elevados de RNA viral podem estar relacionados com um desfecho clínico grave (LIU et al., 2020). Uma maior carga viral também foi associada à idade avançada, tabagismo, quimioterapia recente e outras comorbidades. Outra relação apontada é a do aumento da carga viral da SARS-CoV-2 e o risco de intubação e morte intra-hospitalar (MAGLEBY et al., 2020). Lesões em órgãos como pulmão, rins e coração, coagulopatia e maior mortalidade também foram observados nos pacientes com viremia elevada (MCINTOSH, 2021).

**Fatores genéticos** – A relação entre a doença grave e fatores genéticos já estão sendo analisados. Um estudo europeu em 2020 envolvendo 1980 pacientes identificou como um locus de suscetibilidade genética os grupos de genes 3p21.31 em pacientes com COVID-19 e insuficiência respiratória (ELLINGHAUS et al., 2020). UHL (2021) aponta um envolvimento potencial entre o tipo de sangue ABO, a gravidade da doença nos pacientes com COVID-19 e maior probabilidade de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, sendo que indivíduos do grupo A e B têm maior risco e o grupo O menor risco. No entanto, a mortalidade parece não ter correlação com o tipo sanguíneo

## 2.5 Fisiopatologia da Lesão Pulmonar na COVID-19

A COVID-19 é uma infecção viral que afeta principalmente as vias aéreas, alterações patológicas encontradas incluem lesão em células endoteliais e epiteliais/alveolares, presença de

membrana hialina, descamação de pneumócitos e inflamação intersticial com infiltração de linfócitos (SHI et al., 2020). Segundo Loureiro et al., (2020) os aspectos clínicos do vírus podem ser bastante variáveis, desde sintomas respiratórios e sistêmicos brandos até quadro mais graves caracterizados por SDRA, sepse e falência de múltiplos órgãos. Acredita-se que a resposta imune desproporcional do hospedeiro seja responsável pela inflamação sistêmica exacerbada e lesão tecidual.

O vírus SARS-CoV-2 é formado principalmente por quatro proteínas estruturais: proteína N (nucleocapsídeo), proteína E (envelope), proteína M (membrana) e proteína S (spike). Para que a infecção se instale, a entrada do vírus no hospedeiro se dá por meio do receptor ECA2 do SARS-CoV, essa intrusão é facilitada pela proteína S que se liga à enzima conversora de angiotensina. Portanto, pode-se afirmar que o vírus possui tropismo pelas células alveolares tipo II, que secretam surfactante, e por macrófagos presentes nos alvéolos que também expressam este receptor. Posteriormente, para que haja a internalização do vírus no endotélio pulmonar, a proteína S é ativada pela serino-protease TMPRSS2, que permite a fusão do vírus à membrana celular (HOFFMANN et al., 2021). Os receptores ECA-2 encontram-se localizados majoritariamente no tecido pulmonar, no entanto, também estão difundidos em diversos órgãos e tecidos além deste. A ligação do SARS-CoV-2 com a ECA-2 inativa sua ação como enzima, inibindo a conversão da Ang II em Ang 1-7, a qual tem efeito protetor para o organismo devido ao seu potencial vasodilatador, anti-inflamatório, antifibrótico, antiarritmogênico e estimulante da natriurese. O resultado final é o aumento da ação da Ang II e consequente inflamação, liberação de radicais livres e desenvolvimento de fibrose nos tecidos acometidos (GOTTARDO et al., 2021).

Após a instalação do SARS-CoV-2, o período de incubação geralmente é de dois a sete dias, podendo durar até duas semanas. Em seguida, uma resposta imunológica exacerbada do hospedeiro é característica da infecção viral (BOURBOULIS et al., 2021). De acordo com Loureiro et al., (2020), além da lesão tecidual com a formação de microtrombos pulmonares no local de entrada do vírus, a inflamação desmedida pode atingir órgãos de outros sistemas como o renal, cardiovascular, endócrino e neural, exatamente devido a distribuição dos receptores ECA-2 nesses tecidos.

Apesar dos esforços científicos, a fisiopatologia da COVID-19 ainda é amplamente desconhecida, no entanto, nota-se uma relação entre a infecção do SARS-CoV-2 e o desenvolvimento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), também conhecida como

SARA, SRAG ou ARDS (SHI et al., 2020). Essa síndrome ocorre em cerca de 20% dos pacientes com COVID-19 e possui letalidade de aproximadamente 2,3%, é caracterizada principalmente por insuficiência respiratória hipoxêmica de evolução rápida e progressiva, levando o paciente à necessidade de suporte ventilatório mecânico (MENDES et al., 2021). A SARS ocasiona exsudação de líquido com alta celularidade e teor de proteínas plasmáticas, o que permite um aumento da permeabilidade entre os alvéolos e os capilares sanguíneos que os recobrem. Esse evento fomenta uma resposta inflamatória local com o recrutamento de leucócitos, plaquetas e deposição de fibrina, acarretando o processo de formação de membrana hialina e fibrose alveolar (MENDES et al., 2021). Portanto, o efeito final da SARS é a redução da difusão pulmonar, manifestada por sintomas característicos de hipoxemia como dispneia intensa e queda da SpO<sub>2</sub> sanguínea (WHYTE et al., 2020).

No quadro grave da infecção por SARS-CoV-2, a reação inflamatória resultante pode desencadear uma “tempestade de citocinas”. Essas citocinas e outros componentes da cascata inflamatória são importantes para a defesa do organismo, no entanto, sua síntese exagerada pode levar a uma resposta inflamatória sistêmica grave, denominada de Síndrome de Liberação de Citocinas (RSC). Descobriu-se por meio de um estudo que na patogênese da pneumonia por COVID-19 ocorre uma RSC com produção elevada de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, IL-12 e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (BUONAGURO; PUZANOV; ASCIERTO, 2020).

Uma das principais complicações da doença grave é a progressão para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), que pode se manifestar logo após o início da dispneia (MCINTOSH, 2021). A SDRA é uma forma de lesão pulmonar aguda, difusa e inflamatória relacionada a uma série de etiologias. Sua fisiopatologia é caracterizada por lesão e dano alveolar difuso, devido a liberação de citocinas e recrutamento de neutrófilos para o tecido pulmonar onde, quando ativados, liberam mediadores tóxicos como ROS e proteases, que lesionam o endotélio capilar e alveolar (SIEGEL, 2021). Danos ao epitélio capilar levam ao extravasamento de proteínas para o espaço intersticial, gerando um gradiente oncótico e edema com sobrecarga do sistema linfático. Ademais, a funcionalidade do surfactante é perdida, resultando em colapso dos alvéolos. A lesão pulmonar causada pela SDRA possui diversas consequências como redução da complacência pulmonar, aumento da pressão arterial pulmonar e prejuízo da troca gasosa (SIEGEL, 2020). Os principais achados no exame físico dos pacientes com SDRA são taquipneia, taquicardia e estertores crepitantes difusos (SIEGEL, 2021).

## 2.6 Manifestações Clínicas

Geralmente o período de incubação do vírus é de aproximadamente 14 dias após a exposição ao vírus (MCINTOSH, 2021). Huang et al. (2021) relata que febre, tosse, mialgia e fadiga são os sintomas iniciais mais comuns da doença, já sintomas como expectoração, cefaleia, hemoptise e diarreia são os menos comuns.

Estudos apontam que tosse, dor de garganta, febre, mialgia ou artralgia, fadiga e cefaleia apresentam sensibilidade de pelo menos 50% para COVID-19. Dentre estes, febre, mialgia ou artralgia, fadiga, e cefaleia podem ser considerados sinais de alerta, pois sua especificidade apresenta-se acima de 90%, indicando um aumento substancial na probabilidade da presença do vírus quando estes estão presentes (STRUYF et al., 2021). Outros sintomas relatados incluem distúrbios gastrintestinais, ageusia e anosmia, sendo estes, encontrados em casos mais leves, já a dispneia é um sintoma inicial frequente nos casos graves e fatais (ISER et al., 2020).

Os pacientes com quadro clínico mais grave podem apresentar sintomas iniciais semelhantes aos daqueles com doença leve a moderada, como por exemplo a febre e a tosse, sendo o início da dispneia relativamente tardio, ocorrendo aproximadamente por volta de 6,5 dias após o início dos sintomas. No entanto, a progressão para a SDRA com insuficiência respiratória hipoxêmica profunda pode ser rápida após o início da dispneia (ANESI, 2021). A manifestação grave mais frequente é a pneumonia, caracterizada principalmente por febre, tosse, dispneia e infiltrados bilaterais nas imagens do tórax (MCINTOSH, 2021). De acordo com Zayet et al. (2021) crepitação bilateral pulmonar é um achado comum no exame físico dos pacientes com COVID-19.

## 2.7 Hiperóxia na COVID-19

Uma terapia padrão para diversas manifestações clínicas é a inalação de gases ricos em O<sub>2</sub>, compensando a necessidade tecidual e promovendo a entrega de gases necessários para o funcionamento corporal (THOMAS et al., 2020). A utilização dessa frequente terapia, por ser baseada na administração de O<sub>2</sub>, induz a uma condição denominada hiperóxia, para evitar um estado prejudicial de hipoxemia. Sendo a ventilação mecânica um procedimento administrado em pacientes graves, com sua incidência de realização para esse público de 16 a 50% (PANWAR et al., 2016). Com a crescente incidência de COVID-19 no Brasil, a oxigenoterapia tem sido uma prática cada vez mais recorrente nos ambientes de cuidados (SILVA; NEVES; JUNIOR, 2020).

A literatura apresenta alguns estudos que relacionam a indução de vasoconstrição com a hiperóxia, por conta da redução do fluxo sanguíneo dos vasos. Também é relatado acidentes vasculares cerebrais isquêmicos agudos e infartos miocárdicos associados a elevação do segmento ST em indivíduos necessitaram de ressuscitação cardíaca que foram submetidos ao tratamento de oxigênio suplementar (HELMERHORST et al., 2015). De acordo com a American association for respiratory Care, a terapia de oxigênio complementar, é recomendada para pacientes que apresentam a saturação de oxigênio abaixo de 90% em ar ambiente durante o estado de repouso (THOMAS et al., 2020).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Informar a sociedade médica dos riscos da administração imprudente de oxigênio suplementar e como a hiperóxia pode afetar negativamente na qualidade de vida do paciente.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Identificar as alterações da perfusão pulmonar em pacientes com SARS-CoV-2.

Identificar a relação do sistema renina angiotensina com a fisiopatologia da SARS-CoV-2.

Identificar as alterações estruturais causadas pelo oxigênio suplementar e suas repercussões na qualidade de vida do paciente.

Identificar como a oxigenioterapia pode contribuir no quadro clínico do paciente com SARSCoV-2 e as consequência em relação ao tempo de uso.

### **4 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, constituída de etapas: definição do tema; elaboração da pergunta norteadora; escolha de artigos a partir dos critérios de inclusão e exclusão; análise dos resumos das produções científicas, com foco nos objetivos; e por fim, análise dos dados.

#### **4.1 Desenho do Estudo**

Para esta pesquisa foi utilizada como modelo de pesquisa a revisão sistemática de literatura. Segundo UNESP (2015), a revisão da literatura tem como objetivo responder uma pergunta específica, por meio de pesquisa, análise e descrição de um conhecimento. Para isso, faz-se uma

busca de material relevante sobre determinado tema em livros, artigos de periódicos, jornais, registros históricos, revistas, entre outros. A “revisão sistemática” é um tipo de revisão de literatura. Essa, também busca responder uma pergunta de pesquisa, além disso, considera estudos relevantes e testam hipóteses, a fim de levantar, reunir, avaliar criticamente e condensar os resultados de vários estudos primários.

#### **4.2 Critérios de Inclusão**

Tendo como critérios de inclusão artigos atualizados, disponíveis de forma gratuita em meio eletrônico, nas línguas portuguesa e inglesa e com relevância para o meio acadêmico. Os Descritores em Ciência da Saúde (DECS) utilizados foram: Oxigênio; Hiperóxia; Covid-19; Lesão Pulmonar Induzida por Ventilação Mecânica.

#### **4.3 Critérios de Exclusão**

Nos critérios de exclusão foi optado por não selecionar artigos pouco consistentes e que não estivessem publicados em plataformas de renome. Foram também excluídos artigos que estivessem desatualizados e que ultrapassassem 3 anos de publicação.

#### **4.4 Local e período**

Foram utilizados levantamentos bibliográficos no período de 2019 a 2021 nas plataformas UptoDate, Pubmed, Scielo e NCBI, Periódicos Capes. Ademais, foi aberto uma exceção para um artigo de um periódico de 2009, apesar de sua periodicidade, sua relevância para o meio acadêmico é de suma importância.

#### **4.5 Procedimentos para a Coleta de Dados**

Para a seleção dos estudos, foi realizada uma análise detalhada dos títulos e resumos, com o intuito de conferir se os mesmos relacionam-se com a pergunta norteadora e os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, cada artigo foi lido na íntegra retirando-se as partes fundamentais para elaboração do trabalho. Ademais, para suporte do presente trabalho, a metodologia baseou-se na produção de Koch, Andreas et al. (2021).

### **5 DESFECHOS**

#### **5.1 Desfechos primários**

Agregar conhecimento a respeito da identificação e caracterização do uso indevido do oxigênio principalmente neste contexto em que a prática da oxigenioterapia, teve aumento e de como ocorre este processo na imprudência da administração, como é percebido pela sociedade médica, e sugerir possíveis intervenções sobre o tema, proporcionando um conhecimento associado e informações sobre o mesmo, além de possibilitar a reflexão da importância de falarmos sobre a hiperóxia e suas complicações atuando no processo de conhecimento e crescimento da comunidade.

## **5.2 Desfechos secundários**

As informações obtidas a partir de uma revisão bibliográfica possibilitarão a divulgação em eventos, revistas, ou congressos científicos relacionados à área a fim de demonstrar os resultados e reflexões obtidas através do mesmo.

## **6 RESULTADOS ESPERADOS**

Espera-se por meio do presente estudo que as equipes multiprofissionais, com enfoque na equipe médica, saibam identificar e avaliar de uma forma mais detalhada os casos de hiperóxia, seus possíveis riscos, consequências e outras intercorrências, sejam elas agudas ou a longo prazo no uso de oxigênio suplementar como tratamento da SARS-COV2. Além de alertar sobre os perigos do uso da oxigenioterapia de forma negligente, uma vez que pode acarretar o esgotamento do estoque de O<sub>2</sub> que se encontra já debilitado no contexto da pandemia e desenvolvimento de sequelas permanentes nos pacientes submetidos a esse tratamento, reduzido assim a sua qualidade de vida.

## **7 CRONOGRAMA**

Disponível em anexos I.

## **REFERÊNCIAS**

MCINTOSH Kenneth. COVID-19: Epidemiologia, virologia e prevenção. **UptoDate**. 2021 Aug 04;

XAVIER Analucia R., et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina**. 2020 Jun 09;

WANG Dawei, et al. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados com pneumonia infectada com novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina**. 2020;

GATTINONI Luciano, et al. COVID-19 não leva a uma síndrome de desconforto respiratório agudo "típica". **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 2020 May 15;

CUI Songping, et al. Prevalência de tromboembolismo venoso em pacientes com pneumonia grave por coronavírus nova. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 2020 May 06;

ACKERMANN Maximilian, et al. Endotelialite vascular pulmonar, trombose e angiogênese em Covid-19. **New England Journal of Medicine**. 2020 May 21;

IWAI Masaru, HORIUCHI Masatsugu. Diabo e anjo no sistema renina-angiotensina: ACE-angiotensina II-AT um eixo receptor vs. ACE2 – angiotensina- (1–7) –Eixo do receptor Mas. **Hypertension Research - Nature**. 2009 May 22;

KOCH Andreas, et al. O enigma do uso de hiperóxia em estratégias de tratamento de COVID-19: a hiperóxia terapêutica intermitente pode desempenhar um papel útil na expressão dos receptores de superfície ACE2 e Furin no tecido pulmonar por meio do disparo de HIF-1 $\alpha$ ?. **Intensive Care Medicine Experimental**. 2020 Sep 15;

SILVA Vinicius Zacarias Maldaner, NEVES Laura Maria Tomazi, JUNIOR Luiz Alberto Forgiarini. Recomendações para utilização de oxigênio suplementar (oxigenioterapia) em pacientes com COVID-19. **Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em**

**Terapia Intensiva.** 2020 Aug 11;

THEODORE Arthur C. Gasometria Arterial. **UptoDate.** 2020 Sep 29;

HANIDZIAR Dusan, ROBSON Simon C. Hiperoxia e modulação das respostas vasculares pulmonares e imunológicas em COVID-19. **About American Journal of Physiology.** 2020 Oct 12;

DONALISIO Maria R, et al. **Arbovírus emergentes no Brasil:** desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. *Revista de Saúde Pública.* 2017 Mar 29;

BRASIL. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. **Coronavírus Brazil.** 2021 Oct 02;

OMS. Atualização epidemiológica semanal no COVID-19. **World Health Organization.** 2021 Sep 28;

FARIAS Luis Arthur Brasil Gadelha, et al. O papel da atenção primária no combate ao Covid-19: impacto na saúde pública e perspectivas futuras. **Rev Bras Med Fam Comunidade.** 2020;

MEDINA Maria G, et al. Atenção primária à saúde em tempos de COVID-19: o que fazer?. **SciELO.** 2020 Aug 17;

AGUIAR Lara Silva, et al. Ocorrência de hiperóxia em unidade de terapia intensiva adulto de um hospital universitário do nordeste do Brasil. **Rev Med UFC.** 2019;

ANESI George L, et al. COVID-19: cuidados respiratórios do adulto hipoxêmico não intubado (oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e intubação). **UptoDate.** 2021 Sep 13;

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE - SES. Cuidados respiratórios do adulto hipoxêmico não intubado (oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e intubação). **SES.** 2020;

MARTIN Pollyanna da Silva, et al. História e Epidemiologia da COVID-19. **ULAKES Journal of Medicine**. 2020;

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS, et al. Organização Pan-Americana da Saúde. **OPAS**. 2020;

PALMORE Tara N, SMITH Becky A. Covid: infection Control for Persons with SARS – CoV - 2 infection. **UptoDate**. 2021;

HORTON R. Offline: covid-19 and the NHS: “a national scandal”. **The Lancet**. 2020; v. 395:p. 1022.

GARCIA Leila Posenato, DUARTE Elisete. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da covid-19 no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2020; v. 29:p. 1022.

GOSTIN Lawrence O., WILEY Lindsay F. Governmental public health powers during the covid-19 pandemic: stay-at-home orders, business closures, and travel restrictions. **Jama**. 2020; v. 323:p. 2137-2138.

SANTOS Boaventura Sousa. A cruel pedagogia do vírus Coimbra. **Almedina**. 2020;

HAMILTON Lawrence, SAFFORD Thomas. Ideology affects trust in science agencies during a pandemic. **Carsey School of Public Policy**. 2020 Mar 18;

COUTO Marcia Thereza, BARBIERI Carolina Luisa Alves, MATOS Camila Carvalho de Souza Amorim. Considerações sobre o impacto da covid-19 na relação indivíduo-sociedade: da hesitação vacinal ao clamor por uma vacina. **SciELO**. 2021;

HARRISON Emily A, WU Julia W. Vaccine confidence in the time of COVID-19. **PubMed**. 2020;

SIEMIENIUK Reed A C, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice

guideline. **The BMJ.** 2018;

MCINTOSH Kenneth. COVID-19: características clínicas. **UptoDate.** 2021 Nov 10;

SONG Jaime G, SONG Eunkyung, OUELLETTE Christopher P. COVID-19: manifestações clínicas e diagnóstico em crianças. **UptoDate.** 2021 Oct 25;

WILLIAMSON Elizabeth J., et al. Fatores associados à morte relacionada a COVID-19. **Nature.** 2020 Jul 08;

PETRILLI Christopher M, et al. Fatores associados à internação hospitalar e doença crítica entre 5.279 pessoas com doença coronavírus 2019 na cidade de Nova York: estudo de coorte prospectivo. **PubMed.** 2020 May 22;

WU Chaomin, et al. Fatores de risco associados à síndrome da angústia respiratória aguda e morte em pacientes com pneumonia por doença do coronavírus 2019 em Wuhan, China. **PubMed.** 2020 Jul 01;

ZHOU Fei, et al. Curso clínico e fatores de risco para mortalidade de pacientes adultos internados com COVID-19 em Wuhan, China: um estudo de coorte retrospectivo. **PubMed.** 2020 Mar 28;

LIU Yang, et al. Dinâmica viral em casos leves e graves de COVID-19. **The Lancet Infectious Diseases.** 2020 Mar 19;

MAGLEBY Reed, et al. Impacto da carga viral de SARS-CoV-2 no risco de intubação e mortalidade entre pacientes hospitalizados com doença por coronavírus em 2019. **PubMed.** 2020 Jun 30;

UHL Lynne, et al. Antígenos e anticorpos de glóbulos vermelhos. **UptoDate.** 2021 Nov 07;

ELLINGHAUS David, et al. Estudo da Genomewide Association of Severe Covid-19 com insuficiência respiratória. **New England Journal of Medicine.** 2020 Jun 17;

SHI Yu, et al. Uma visão geral do COVID-19. **Journal of Zhejiang University**. Ciência. B. 2020;

LOUREIRO Camila Melo Coelho, et al. Alterações Pulmonares na COVID-19. **Revista Científica Hospital Santa Izabel**. 2020 May 31;

HOFFMANN Markus, et al. A entrada na célula SARS-CoV-2 depende de ACE2 e TMPRSS2 e é bloqueada por um inibidor de protease clinicamente comprovado. **PubMed**. 2020 Apr 06;

GOTTARDO Paulo César, et al. PARTICULARIDADES SOBRE A COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**. 2021 Sep 27;

BOURBOULIS Evangelos J Giamarellos, et al. Desregulação imunológica complexa em pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória grave. **PubMed**. 2020 Jun 10;

MENDES Bárbara Simão, et al. COVID-19 & SARS. **ULAKES Journal of Medicine**. 2020;

WHYTE Claire S, et al. Anormalidades fibrinolíticas na síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA) e versatilidade de drogas trombolíticas para tratar COVID-19. **PubMed**. 2020;

BUONAGURO Franco Maria, PUZANOV Igor, ASCIERTO Paolo Antonio, et al. Papel anti-IL6R no tratamento de SDRA relacionada a COVID-19. **PubMed**. 2020 Apr 14;

SIEGEL Mark D., et al. Síndrome da dificuldade respiratória aguda: características clínicas, diagnóstico e complicações em adultos. **UptoDate**. 2021 Jun 02;

SIEGEL Mark D., et al. Síndrome da dificuldade respiratória aguda: epidemiologia, fisiopatologia, patologia e etiologia em adultos. **UptoDate**. 2020 May 12;

HUANG Caolin, et al. Características clínicas de pacientes infectados com novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. **The Lancet**. 2020 Jan 24;

ZAYET Souheil, et al. Características clínicas de COVID-19 e influenza: um estudo comparativo no cluster Nord Franche-Comte. **PubMed**. 2020 Jan 24;

STRUYF Thomas, et al. Sinais e sintomas para determinar se um paciente que se apresenta na atenção primária ou em ambientes ambulatoriais de hospital tem a doença COVID-19. **PubMed**. 2020 Jul 07;

ANESI George L., et al. COVID-19: Epidemiologia, características clínicas e prognóstico do adulto gravemente doente. **UptoDate**. 2021 Oct 19;

ISER Betine Pinto Moehlecke, et al. Definição de caso suspeito de COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **PubMed**. 2020 Jun 22;

THOMAS Peter, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. **PubMed**. 2020;

PANWAR Rakshit, et al. Conservative versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. **PubMed**. 2016;

SILVA Vinicius Zacarias Maldaner da, NEVES Laura Maria Tomazi, JUNIOR Luiz Alberto Forgiarini, et al. Recomendações para a utilização de oxigênio suplementar (oxigenoterapia) em pacientes com COVID-19\*. **ASSOBRAFIR Ciência**. 2020;

HELMERHORST Hendrik J F, et al. Association Between Arterial Hyperoxia and Outcome in Subsets of Critical Illness: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Cohort Studies. **PubMed**. 2015 Jun 22;

UNESP, et al. Tipos de revisão de literatura. **Biblioteca prof. Paulo de Carvalho Mattos**. 2015 Oct 16;

