

Bişar Ergün¹, Begüm Ergan², Mehmet Nuri Yakar³, Murat Küçük¹, Murat Özgelik³, Erdem Yaka⁴, Ali Necati Gökmen³

1. Department of Internal Medicine and Critical Care, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University - Izmir, Turkey.

2. Department of Pulmonary and Critical Care, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University - Izmir, Turkey.

3. Department of Anesthesiology and Critical Care, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University - Izmir, Turkey.

4. Neurology and Critical Care, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University - Izmir, Turkey.

Incidência e fatores de risco para hipotensão pós-intubação em pacientes críticos com COVID-19

RESUMO

Objetivo: Avaliar a incidência de fatores de risco para hipotensão pós-intubação em pacientes críticos com COVID-19.

Metódos: Foi realizado um estudo retrospectivo com 141 pacientes com COVID-19 que foram intubados na unidade de terapia intensiva. Hipotensão pós-intubação foi definida como a necessidade de qualquer dose de vasopressor a qualquer momento em até 60 minutos após a intubação. Pacientes com parada cardiorrespiratória relacionada à intubação e hipotensão antes da intubação foram excluídos do estudo.

Resultados: Dos 141 pacientes incluídos, 53 pacientes (37,5%) apresentaram hipotensão pós-intubação, e 43,6% dos pacientes (n = 17) eram do sexo feminino. A idade mediana do grupo com hipotensão pós-intubação foi de 75 anos (amplitude interquartil: 67,0 - 84,0). Na análise multivariada, índice de choque $\geq 0,90$ (RC = 7,76; IC95% 3,14 - 19,21; $p < 0,001$), níveis de albumina $< 2,92$ g/dL (RC = 3,65;

IC95% 1,49 - 8,96; $p = 0,005$) e níveis de procalcitonina (RC = 1,07, IC95% 1,01 - 1,15; $p = 0,045$) foram fatores de risco independentes para hipotensão pós-intubação. A mortalidade hospitalar foi semelhante em pacientes com hipotensão pós-intubação e pacientes sem hipotensão pós-intubação (92,5% versus 85,2%; $p = 0,29$).

Conclusão: A incidência de hipotensão pós-intubação foi de 37,5% em pacientes críticos com COVID-19. Um índice de choque $\geq 0,90$ e níveis de albumina $< 2,92$ g/dL foram independentemente associados à hipotensão pós-intubação. Além disso, índice de choque $\geq 0,90$ pode ser uma ferramenta prática para prever o risco aumentado de hipotensão pós-intubação em cenários à beira do leito antes da intubação endotraqueal. Neste estudo, a hipotensão pós-intubação não esteve associada ao aumento da mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19.

Descritores: COVID-19; Infecções por coronavírus; SARS-CoV-2; Mortalidade hospitalar; Hipotensão; Doença grave; Intubação endotraqueal; Fatores de risco; Unidades de terapia intensiva

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 2 de Agosto de 2021

Aceito em 4 de dezembro de 2021

Autor correspondente:

Begüm Ergan
Department of Pulmonary and Critical Care
Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University
Cumhuriyet Bulvarı, 144
Alsancak/Izmir 35210
Turkey
E-mail: begumergan@hotmail.com

Editor responsável: Irene Aragão

DOI: 10.5935/0103-507X.20220007-pt

INTRODUÇÃO

A intubação endotraqueal (IET) é um procedimento comumente realizado em pacientes críticos.⁽¹⁾ Complicações como hipoxemia, aspiração, hipotensão e parada cardiorrespiratória são comuns durante procedimentos de IET em pacientes críticos.⁽²⁾ Além disso, parada cardiorrespiratória relacionada à intubação foi detectada com incidência de 2,7% em estudo realizado em unidade de terapia intensiva (UTI).⁽³⁾ A hipotensão pós-intubação (HPI), que é uma das complicações mais graves, tem sido relatada com incidência de 20 a 52% em pacientes de UTI.⁽⁴⁻⁸⁾ A HPI está associada ao aumento da mortalidade hospitalar e na UTI,^(4-6,8) bem como ao aumento do tempo de internação.⁽⁸⁾

Não há consenso sobre a definição de HPI na literatura. Os critérios mais aceitos incluem diminuição da pressão arterial sistólica (PAS) ou pressão arterial média (PAM), início ou aumento do uso de qualquer vasopressor (bólus ou infusão) ou administração de líquidos (cristaloide e/ou colóide) ≥ 30 mL/kg a



qualquer momento em até 30 minutos ou 60 minutos após a intubação.^(4,7,8) Além disso, foi relatado que a administração de vasoativos 60 minutos após a IET tem maior associação com mortalidade hospitalar e em 90 dias.⁽⁹⁾

A doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) é um surto de pneumonia causado pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2).⁽¹⁰⁾ A ventilação mecânica invasiva (VMI) é a pedra angular do tratamento em pacientes com COVID-19 grave.⁽¹¹⁾ Em estudo que avaliou os resultados de 2.634 pacientes que foram hospitalizados com COVID-19, 12,2% dos pacientes tiveram VMI.⁽¹²⁾ Em uma metanálise que incluiu 57.420 pacientes adultos com COVID-19 que receberam VMI, a letalidade foi estimada em 45% (intervalo de confiança de 95% - IC95% - 39 - 52%).⁽¹¹⁾ Devido ao uso generalizado da VMI na pneumonia grave por COVID-19, as complicações relacionadas à intubação precisam ser consideradas, pois podem ter impacto nos desfechos dos pacientes.

Em estudo recente realizado em 202 pacientes com COVID-19 submetidos a IET, quatro pacientes (2%) desenvolveram parada cardiorrespiratória, e a hipotensão (definida como pressão arterial < 90/60mmHg) ocorreu em 22,3% (n = 45) dos pacientes após IET.⁽¹³⁾ Em outro estudo envolvendo 53 pacientes com COVID-19, não houve parada cardiorrespiratória, mas 21% (n = 11) dos pacientes desenvolveram hipotensão (definida como PAS < 90mmHg) após IET.⁽¹⁴⁾

Até onde sabemos, não há estudos que tenham analisado especificamente os fatores de risco para HPI em pacientes críticos com COVID-19. No presente estudo, o objetivo principal foi determinar os potenciais fatores de risco para HPI em pacientes graves com COVID-19. Os objetivos secundários foram determinar a incidência de HPI e seu impacto no tempo de internação no hospital ou na UTI, bem como na mortalidade hospitalar ou na UTI.

MÉTODOS

Após aprovação do comitê de ética local (com data de aprovação de 1º de fevereiro de 2021 e número de aprovação 2021/03-08) e do Ministério da Saúde da Turquia, o estudo de coorte retrospectivo foi realizado em UTIs para adultos de nosso centro. Todos os pacientes consecutivos (idade ≥ 18 anos) diagnosticados com infecção por COVID-19 e submetidos à IET entre março de 2020 e fevereiro de 2021 foram incluídos no estudo. A infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada por meio de testes de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em amostras respiratórias e/ou características clínicas, além de achados laboratoriais e de tomografia computadorizada. Os critérios de exclusão foram os seguintes: IET antes da internação na UTI; IET por

parada cardiorrespiratória; parada cardiorrespiratória durante ou imediatamente após a IET; qualquer PAS < 90mmHg e qualquer PAM < 65mmHg em até 60 minutos antes da IET; suporte vasopressor em até 60 minutos antes da IET; dados de pressão arterial e medicamentos indisponíveis; reintubações no mesmo paciente; mais de duas tentativas de IET e arritmias cardíacas não controladas antes da IET.

Dados demográficos (idade, sexo, índice de massa corporal, histórico de tabagismo e comorbidades), Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) foram registrados. Foram coletadas características da COVID-19, incluindo a data de início dos sintomas e resultados de RT-PCR e exames radiológicos (radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax). Dados laboratoriais, incluindo hemograma, albumina, creatinina, dímero D, peptídeo natriurético tipo B e procalcitonina, foram registrados por pelo menos 24 horas antes da IET. Os parâmetros de gasometria arterial foram registrados como parâmetros imediatamente antes da IET.

Foram registrados os principais eventos durante a permanência na UTI (presença de choque séptico, infecções adquiridas na UTI, suporte ventilatório mecânico, lesão renal aguda – LRA - e terapia de substituição renal). Os tempos de internação na UTI e de hospitalização, bem como a mortalidade, foram registrados.

Protocolo de intubação na unidade de terapia intensiva

A decisão sobre a IET foi tomada de acordo com a gravidade clínica da insuficiência respiratória aguda, sendo realizada de acordo com as diretrizes para COVID-19 do Ministério da Saúde da Turquia, que recomenda intubação rápida com equipe especializada.⁽¹⁵⁾ As intubações foram realizadas na sala de pressão negativa da UTI (quando indisponível) em uma sala de UTI padrão. A IET foi realizada de acordo com o protocolo de intubação sequencial, tanto quanto possível. Todas as intubações foram realizadas com a utilização de videolaringoscópio. Toda a equipe responsável pela intubação deu a máxima atenção aos equipamentos de proteção individual.

Os dados clínicos de intubação incluíram frequência cardíaca pré-intubação, PAS, PAM, saturação de oxigênio com oximetria de pulso, necessidade de ventilação não invasiva (VNI) ou oxigenoterapia com cânula nasal de alto fluxo (CNAF) 6 horas antes da intubação, medicamentos usados para indução, as especialidades dos médicos (anestesia ou terapia intensiva) e horário da parada cardíaca (em caso de ocorrência). As substituições de medicamentos e a reposição de volume que foram administradas em até 24 horas antes da IET foram registradas. Além disso, o equilíbrio hídrico total foi registrado nas 48 horas anteriores à IET. As configurações do ventilador e o uso de vasopressores foram registrados em até 60 minutos após a IET.

Definições

Neste estudo, HPI foi definida como a necessidade de qualquer dose de vasopressor (norepinefrina) em qualquer momento nos 60 minutos após a IET.^(8,9) A pressão arterial e a frequência cardíaca basais foram definidas usando valores registrados imediatamente antes das administrações de agentes hipnóticos e bloqueadores neuromusculares para a IET. O índice de choque (IC) foi definido como a frequência cardíaca dividida pela PAS, e o índice de choque modificado (ICM) foi definido como a frequência cardíaca dividida pela PAM medida imediatamente antes da administração de agentes hipnóticos e bloqueadores neuromusculares para a IET.^(16,17) Pacientes com valor de IC $\geq 0,90$ pré-IET foram registrados, porque esse valor foi significativamente associado à HPI na literatura.⁽¹⁶⁾ Para avaliar o efeito dos níveis de albumina na HPI, os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a mediana do nível de albumina (2,92g/dL). Lesão renal aguda foi identificada de acordo com a definição *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).⁽¹⁸⁾

Análise estatística

O desfecho primário do estudo foi determinar os potenciais fatores de risco para HPI em pacientes graves com COVID-19. Os desfechos secundários foram determinar a incidência de HPI e seu impacto no tempo de internação no hospital ou na UTI, bem como na mortalidade hospitalar ou na UTI. Todas as variáveis categóricas são expressas como números e porcentagens, e as variáveis contínuas são expressas como medianas e amplitudes interquartis. As variáveis categóricas entre os grupos foram comparadas com o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, e as variáveis contínuas foram comparadas com o teste *U* de Mann-Whitney. Os fatores de risco independentes para HPI foram avaliados por meio de uma análise de regressão logística multivariada. Para construir o modelo, foi utilizado um método de seleção proposital para selecionar um subconjunto das covariáveis que foram consideradas clinicamente importantes, com ajustes para fatores de confusão e significância estatística. Razão de chance (RC) ajustada e IC95% foram relatados para cada fator independente. Um valor de *p* bicaudal $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas usando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 24 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Características gerais

Durante o período do estudo, 141 dos 314 pacientes internados na UTI com infecção por COVID-19 foram incluídos no estudo. Destes, 53 pacientes (37,6%) apresentaram HPI (Figura 1).

A mediana de idade de todos os pacientes deste estudo foi de 72,0 (64,5 - 81,0) anos (Tabela 1). Um total de 72,3% ($n = 102$) dos pacientes eram do sexo masculino, e 27,7%

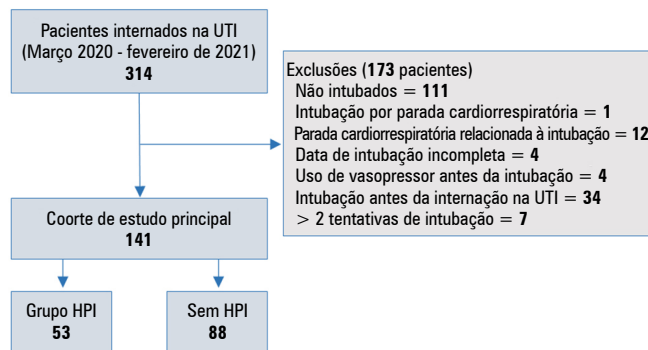


Figura 1 - População do estudo.

UTI - unidade de terapia intensiva; HPI - hipotensão pós-intubação.

($n = 39$) dos pacientes eram do sexo feminino. Os pacientes apresentavam comorbidades preexistentes complicadas, com mediana de ICC de 5,0 (3,0 - 7,0).

A incidência de HPI em mulheres não foi diferente daquela dos homens (43,6% e 35,3%, respectivamente; $p = 0,44$). Os pacientes com HPI eram significativamente mais velhos (75 anos [67 - 84] *versus* 71 anos [62 - 80]; $p = 0,048$) e tinham maior prevalência de doença renal crônica (34,0% *versus* 15,9%; $p = 0,02$) do que os pacientes sem HPI. Nos pacientes com HPI, a mediana do escore da APACHE II foi maior do que nos pacientes sem HPI (25,0 [16,0 - 28,5] *versus* 21,5 [13,3 - 27,0]; $p = 0,027$). Além disso, pacientes com HPI apresentaram um escore da SOFA mediano maior do que pacientes sem HPI (6,0 [5,0 - 9,5] *versus* 5,0 [4,0 - 7,0]; $p = 0,005$). O escore mediano do ICC foi maior em pacientes com HPI do que em pacientes sem HPI (6,0 [4,5 - 7,5] *versus* 5,0 [3,0 - 6,0]; $p = 0,012$).

Achados laboratoriais

Nos pacientes com HPI, os níveis medianos de albumina foram menores do que nos pacientes sem HPI (2,67g/dL [2,47 - 3,13] *versus* 2,97g/dL [2,65 - 3,28]; $p = 0,008$). A taxa de pacientes com albumina $< 2,92$ g/dL foi maior no grupo com HPI do que no grupo sem HPI (64,2% *versus* 40,9%; $p = 0,009$). Em pacientes com HPI, os níveis medianos de lactato foram maiores do que em pacientes sem HPI (2,50mmol/L [1,70 - 4,05] *versus* 2,00mmol/L [1,40 - 2,60]; $p = 0,009$). Em pacientes com HPI, os níveis medianos de procalcitonina foram maiores do que em pacientes sem HPI (0,96ng/mL [0,29 - 3,46] *versus* 0,34ng/mL [0,15 - 1,12]; $p = 0,002$). Em pacientes com HPI, os níveis de nitrogênio ureico sanguíneo, de bilirrubina total e de dímero D também foram maiores do que os níveis em pacientes sem HPI.

Características clínicas antes, durante e após a intubação endotraqueal

Nos pacientes sem HPI, o uso de fentanil foi mais frequente do que no grupo com HPI (94,3% *versus* 83,0%; $p = 0,04$; Tabela 2).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com e sem hipotensão pós-intubação (análise univariada)

Características	Todos os casos (n = 141)	HPI (n = 53)	Sem HPI (n = 88)	Valor de p
Idade (anos)	72,0 (64,5 - 81,0)	75,0 (67,0 - 84,0)	71,0 (62,0 - 80,0)	0,048
Sexo				
Feminino	39 (27,7)	17 (43,6)	22 (56,4)	0,44
Masculino	102 (72,3)	36 (35,3)	66 (29,4)	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,1 (23,6 - 29,3)	26,0 (23,5 - 29,9)	26,2 (24,0 - 29,1)	0,68
História de tabagismo	34 (24,1)	9 (17,0)	25 (28,4)	0,16
Positividade RT-PCR	133 (94,3)	49 (92,5)	84 (95,5)	0,47
Comorbidades				
Doença renal crônica	32 (22,7)	18 (34,0)	14 (15,9)	0,02
Hipertensão	103 (73,0)	41 (77,4)	62 (70,5)	0,44
Diabetes mellitus	60 (42,6)	18 (34,0)	42 (47,7)	0,12
Doença arterial coronariana	39 (27,7)	16 (30,2)	23 (26,1)	0,70
Insuficiência cardíaca congestiva	21 (14,9)	11 (20,8)	10 (11,4)	0,15
Fibrilação atrial	10 (7,1)	4 (7,5)	6 (6,8)	1,00
Doença neurológica*	29 (20,6)	15 (28,3)	14 (15,9)	0,09
DPOC	17 (12,1)	8 (15,1)	9 (10,2)	0,43
Hiperlipidemia	16 (11,3)	6 (11,3)	10 (11,4)	1,00
Neoplasia†	13 (9,2)	2 (3,8)	11 (12,5)	0,13
APACHE II	23,0 (14,0 - 28,0)	25,0 (16,0 - 28,5)	21,5 (13,3 - 27,0)	0,027
SOFA‡	6,0 (4,0 - 7,0)	6,0 (5,0 - 9,5)	5,0 (4,0 - 7,0)	0,005
ICC	5,0 (3,0 - 7,0)	6,0 (4,5 - 7,5)	5,0 (3,0 - 6,0)	0,012
Dados laboratoriais em até 24 horas antes da IET				
BUN (mg/dL)	31,0 (23,0 - 52,0)	41,0 (26,5 - 57,3)	28,2 (21,0 - 45,0)	0,009
Creatinina (mg/dL)	0,99 (0,76 - 1,62)	1,11 (0,75 - 1,87)	0,98 (0,76 - 1,37)	0,23
Albumina (g/dL)	2,92 (2,58 - 3,16)	2,67 (2,47 - 3,13)	2,97 (2,65 - 3,28)	0,008
Pacientes com albumina < 2,92	70 (49,6)	34 (64,2)	36 (40,9)	0,009
Bilirrubina total (mg/dL)	0,95 (0,65 - 1,22)	1,00 (0,76 - 1,48)	0,82 (0,60 - 1,12)	0,01
Procalcitonina (ng/mL)	0,52 (0,19 - 1,97)	0,96 (0,29 - 3,46)	0,34 (0,15 - 1,12)	0,002
PCR (mg/dL)	160 (92 - 243)	187 (102 - 235)	148 (85 - 247)	0,57
Dímero D (µg/mL)	2,00 (1,20 - 3,95)	2,90 (1,60 - 6,90)	1,65 (1,00 - 3,55)	0,01
Hs-troponina I (ng/L)	30,3 (11,0 - 120,3)	60,0 (16,9 - 284,5)	26,2 (9,9 - 101,0)	0,06
BNP (plasma) (pg/mL)	102 (45 - 298)	113 (44 - 337)	100 (45 - 291)	0,70
ALT (U/L)	36,0 (23,0 - 62,0)	36,0 (21,0 - 63,5)	35,5 (23,2 - 62,5)	0,61
AST (U/L)	57,0 (39,5 - 89,5)	53,0 (38,5 - 117,5)	57,5 (39,2 - 82,2)	0,88
LDH (U/L)	584 (456 - 722)	586 (485 - 803)	583 (433 - 693)	0,21
Ferritina (ng/mL)	633 (375 - 1062)	654 (328 - 1222)	613 (380 - 879)	0,45
Leucometria, x 10 ³ /µL	12,1 (8,5 - 15,2)	11,8 (9,0 - 16,1)	12,2 (8,2 - 15,1)	0,48
Neutrófilos, 10 ³ /µL	10,4 (7,2 - 14,4)	10,6 (7,2 - 14,6)	10,1 (7,1 - 14,1)	0,54
Linfócitos, 10 ³ /µL	0,5 (0,4 - 0,9)	0,5 (0,4 - 0,9)	0,5 (0,3 - 0,9)	0,84
Porcentagens de linfócitos (%)	5,1 (2,7 - 8,4)	4,7 (2,8 - 8,0)	5,6 (2,6 - 8,5)	0,55
Hemoglobina (g/dL)	12,2 (10,5 - 13,6)	11,8 (10,4 - 13,8)	12,3 (10,6 - 13,5)	0,64
Plaqueta, 10 ³ /µL	266 (192 - 349)	255 (184 - 357)	269 (198 - 346)	0,96
Gasometria arterial imediatamente antes da IET ou em até 6 horas antes da IET				
pH	7,40 (7,30 - 7,47)	7,37 (7,29 - 7,46)	7,40 (7,32 - 7,48)	0,15
PaO ₂ (mmHg)	58,0 (50,0 - 65,0)	54,0 (48,5 - 61,5)	59,5 (50,3 - 68,0)	0,06
PaCO ₂ (mmHg)	36,0 (30,0 - 45,0)	36,0 (29,5 - 44,0)	35,0 (30,0 - 45,8)	0,82
HCO ₃ (mmol/L)	22,2 (19,4 - 25,0)	22,0 (18,4 - 25,0)	23,0 (20,9 - 25,2)	0,052
Lactato (mmol/L)	2,10 (1,45 - 3,00)	2,50 (1,70 - 4,05)	2,00 (1,40 - 2,60)	0,009
SO ₂ (%)	83,0 (88,5 - 92,0)	88,0 (81,0 - 91,0)	89,5 (84,2 - 93,0)	0,04
PaO ₂ /FiO ₂	100 (87 - 117)	95 (83 - 110)	102 (88 - 120)	0,055

HPI - hipotensão pós-intubação; RT-PCR - reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; ICC - Índice de Comorbidade de Charlson; IET - intubação endotraqueal; BUN - nitrogênio ureico no sangue; PCR - proteína C-reativa; Hs - alta sensibilidade; BNP - peptídeo natriurético tipo B; ALT - alanina transaminase; AST - aspartato transaminase; LDH - lactato desidrogenase; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; PaCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono; HCO₃ - bicarbonato; SO₂ - saturação arterial de oxigênio; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio. * História de doença cerebrovascular ou demência; † inclui neoplasias hematológicas e de órgãos sólidos; ‡ calculado no dia da internação na unidade de terapia intensiva. Resultados expressos como n (%) ou medianas (amplitude interquartil).

Tabela 2 - Variáveis obtidas antes, durante e imediatamente após a intubação endotraqueal

Variáveis	Todos os casos (n = 141)	HPI (n = 53)	Sem HPI (n = 88)	Valor de p
Medicamentos para IET				
Midazolam	131 (92,9)	48 (90,6)	83 (94,3)	0,50
Dose de midazolam (mg/kg)	0,04 (0,03 - 0,06)	0,03 (0,03 - 0,06)	0,04 (0,03 - 0,06)	0,30
Propofol	4 (2,8)	3 (5,7)	1 (1,1)	0,15
Cetamina	6 (4,3)	2 (3,8)	4 (4,5)	1,00
Fentanil	127 (90,1)	44 (83,0)	83 (94,3)	0,04
Dose de fentanil (mcg/kg)	1,60 (1,30 - 2,00)	1,60 (1,15 - 2,15)	1,60 (1,40 - 2,00)	1,00
Rocurônio	141 (100)	53 (100)	88 (100)	N/A
Dose de rocurônio (mg/kg)	0,80 (0,70 - 1,10)	0,80 (0,70 - 1,05)	0,80 (0,70 - 1,10)	0,75
Eventos de IET				
Via aérea difícil (duas tentativas)	7 (5,0)	4 (7,5)	3 (3,4)	0,43
Medicamentos administrados em até 24 horas antes da IET				
Betabloqueadores	39 (27,7)	19 (35,8)	20 (22,7)	0,12
Bloqueadores dos canais de cálcio	33 (23,4)	14 (26,4)	19 (21,6)	0,54
Diuréticos	28 (19,9)	11 (20,8)	17 (19,3)	0,83
Inibidores da ECA e BRAs	26 (18,4)	8 (15,1)	18 (20,5)	0,50
Nitratos	5 (3,5)	2 (3,8)	3 (3,4)	1,00
Agentes antiarrítmicos	5 (3,5)	3 (5,7)	2 (2,3)	0,36
Alfabloqueadores	2 (1,4)	1 (1,9)	1 (1,1)	1,00
Dexmedetomidina	23 (16,3)	8 (15,1)	15 (17,0)	0,82
Outros medicamentos sedativos	17 (12,1)	9 (17,0)	8 (9,1)	0,19
Fentanil ou outros narcóticos	3 (2,1)	2 (3,8)	1 (1,1)	0,56
Manejo de líquidos e suporte de oxigênio antes da IET				
Suporte com CNAF pré-IET (6 horas)	44 (31,2)	17 (32,1)	27 (30,7)	0,85
Ventilação não invasiva pré-IET (6 horas)	37 (26,2)	14 (26,4)	23 (26,1)	1,00
Reposição total de cristaloides (mL) pré-IET (24 horas)	1.200 (750 - 2.145)	1.400 (700 - 2.363)	1.100 (806 - 1.803)	0,50
Equilíbrio hídrico negativo*	20 (14,2)	10 (18,9)	10 (11,4)	0,44
Avaliação hemodinâmica e respiratória pré-IET				
PAS (mmHg)	137 (112 - 151)	115 (100 - 140)	145 (125 - 158)	< 0,001
PAM (mmHg)	87 (72 - 100)	73 (68 - 91)	94 (80 - 106)	< 0,001
Frequência cardíaca (bpm)	103 (88 - 123)	114 (98 - 129)	100 (82 - 117)	0,004
SpO ₂ (%)	85 (78 - 90)	84 (95 - 91)	86 (78 - 90)	0,98
IC	0,78 (0,63 - 0,96)	0,93 (0,74 - 1,20)	0,68 (0,58 - 0,84)	< 0,001
IC ≥ 0,90	46 (32,6)	31 (58,5)	15 (17,0)	< 0,001
ICM	1,15 (0,97 - 1,43)	1,39 (1,13 - 1,76)	1,09 (0,92 - 1,28)	< 0,001
Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e de ventilação mecânica (60 minutos após IET)				
PAS (mmHg)	121 (100 - 151)	99 (80 - 120)	140 (118 - 160)	< 0,001
PAM (mmHg)	83 (66 - 101)	63 (51 - 82)	91 (78 - 106)	< 0,001
SpO ₂ (%)	91 (84 - 95)	89 (80 - 94)	92 (86 - 95)	0,01
Volume corrente (mL/kg de PCP)	5,8 (5,0 - 7,0)	5,8 (4,7 - 7,4)	5,8 (5,2 - 6,8)	0,53
PEEP (mbar)	8,0 (6,0 - 15,0)	8,0 (7,0 - 19,0)	8,0 (6,0 - 12,0)	0,35
Infusão de agentes sedativos	83 (58,9)	26 (49,1)	57 (64,8)	0,07
Infusão de analgésicos	93 (66,0)	30 (56,6)	63 (71,6)	0,09
Dose de norepinefrina (mcg/kg/minuto)	0,00 (0,00 - 0,04)	0,10 (0,03 - 0,38)	N/A	N/A
Vasopressores persistindo 24 horas após a IET	41 (29)	41 (77,4)	N/A	N/A

HPI - hipotensão pós-intubação; IET - intubação endotraqueal; N/A - não aplicável; ECA - enzimas conversoras de angiotensina; BRA - bloqueadores do receptor da angiotensina; CNAF - cânula nasal de alto fluxo; PAS - pressão arterial sistólica; PAM - pressão arterial média; SpO₂ - saturação de oxigênio; IC - índice de choque; ICM - índice de choque modificado; PCP - peso corporal previsto; PEEP - pressão expiratória positiva final. * n = 90, foram excluídos os pacientes que foram intubados em até 2 dias da internação. Resultados expressos como n (%) ou medianas (amplitude interquartil).

Os outros tipos de medicamentos e suas doses que foram usados durante a IET não foram significativamente diferentes em nenhum dos grupos. Não houve diferença entre os dois grupos em relação aos medicamentos anti-hipertensivos, antiarrítmicos ou sedativo-hipnóticos que foram usados nas 24 horas anteriores à IET.

Os pacientes com HPI apresentaram PAS mais baixa (115mmHg [100 - 140] *versus* 145mmHg [125 - 158]; $p < 0,001$), PAM mais baixa (73mmHg [68 - 91] *versus* 94mmHg [80 - 106]; $p < 0,001$) e frequência cardíaca mais alta (114bpm [98 - 129] *versus* 100bpm [82 - 117]; $p = 0,004$) do que os pacientes sem HPI imediatamente antes da IET. Consistentemente, o IC (0,93 [0,74 - 1,20] *versus* 0,68

[0,58 - 0,84]; $p < 0,001$) e o ICM (1,39 [1,13 - 1,76] *versus* 1,09 [0,92 - 1,28]; $p < 0,001$) foram maiores em pacientes com HPI do que em pacientes sem HPI. Em pacientes com valores de IC $\geq 0,90$, a HPI foi mais frequente do que em pacientes com valores de IC $< 0,90$ (58,5% *versus* 17,0%; $p < 0,001$).

Principais eventos durante a internação na unidade de terapia intensiva e desfechos a curto prazo

A incidência geral de LRA em toda a coorte foi de 64,5% ($n = 91$). A LRA foi desenvolvida no período pós-IET em 68 (48,2%) pacientes. As taxas de LRA foram semelhantes nos grupos com HPI e sem HPI (50,9% *versus* 46,6%; $p = 0,73$; Tabela 3).

Tabela 3 - Eventos/terapias durante a internação na unidade de terapia intensiva e desfechos a curto prazo em pacientes com e sem hipotensão pós-intubação (análise univariada)

Eventos/Terapias	Todos os casos (n = 141)	HPI (n = 53)	Sem HPI (n = 88)	Valor de p
Eventos/terapias de doenças renais				
Doença renal crônica	32 (22,7)	18 (34,0)	14 (15,9)	0,02
Dependente de diálise	4 (2,8)	4 (7,5)	0 (0)	0,02
LRA, no período pré-IET	23 (16,3)	11 (20,8)	12 (13,6)	0,35
Recente TSR, no período pré-IET	2 (1,4)	1 (1,9)	1 (1,1)	1,00
LRA, no período pós-IET	68 (48,2)	27 (50,9)	41 (46,6)	0,73
Recente TSR, no período pós-IET	61 (43,3)	25 (47,2)	36 (40,9)	0,49
Medicamentos nefrotóxicos	40 (28,4)	16 (30,2)	24 (27,3)	0,70
Tempo de IET até o início da LRA, dias	2,0 (1,0 - 4,0)	1,0 (1,0 - 3,0)	2,0 (1,0 - 4,0)	0,30
Eventos/terapias durante toda a internação na UTI				
Necessidade de vasopressor	122 (86,5)	53 (100)	69 (78,4)	< 0,001
Infecções secundárias	102 (72,3)	37 (69,8)	65 (73,9)	0,70
CNAF, antes da IET	49 (34,8)	22 (41,5)	27 (30,7)	0,21
VNI, antes da IET	29 (20,6)	12 (22,6)	17 (19,3)	0,67
Desmame bem-sucedido	18 (12,8)	4 (7,5)	14 (15,9)	0,20
Traqueostomia	4 (2,8)	1 (1,9)	3 (3,4)	1,00
Tratamento da COVID-19				
Favipiravir	133 (94,3)	48 (90,6)	85 (96,6)	0,15
HBPM	134 (95,0)	51 (96,2)	83 (94,3)	0,71
AAS	112 (79,4)	41 (77,4)	71 (80,7)	0,67
Dipiridamol	95 (67,4)	35 (66,0)	60 (68,2)	0,85
Corticoides	104 (73,8)	38 (71,7)	66 (75,0)	0,70
Corticoide de pulso	55 (39,0)	21 (39,6)	34 (38,6)	1,00
Hidroxicloroquina	41 (29,1)	13 (24,5)	28 (31,8)	0,45
Tocilizumabe	15 (10,6)	4 (7,5)	11 (12,5)	0,41
Tempo desde o início dos sintomas até a IET (dias)	8,0 (4,0 - 11,0)	7,0 (4,0 - 11,5)	8,0 (5,0 - 11,0)	0,85
Tempo desde a internação hospitalar até a IET (dias)	4,0 (1,0 - 7,0)	5,0 (2,0 - 9,0)	3,0 (1,0 - 6,0)	0,053
Tempo desde a internação na UTI até a IET (dias)	0,0 (0,0 - 3,0)	1,0 (0,0 - 3,5)	0,0 (0,0 - 2,0)	0,08
Tempo de internação hospitalar (dias)*	26,0 (17,0 - 35,0)	33,5 (21,5 - 71,0)	24,0 (15,0 - 33,0)	0,20
Tempo de internação na UTI (dias)*	18,0 (11,5 - 23,3)	20,0 (7,3 - 47,8)	17,5 (11,5 - 21,8)	0,80
Mortalidade na UTI	123 (87,2)	49 (92,5)	74 (84,1)	0,20
Mortalidade hospitalar	124 (87,9)	49 (92,5)	75 (85,2)	0,29

HPI - hipotensão pós-intubação; LRA - lesão renal aguda; IET - intubação endotraqueal; TSR - terapia de substituição renal; UTI - unidade de terapia intensiva; CNAF - cânula nasal de alto fluxo; VNI - ventilação não invasiva; HBPM - heparina de baixo peso molecular; AAS - ácido acetilsalicílico. * Tempo de internação em pacientes que sobreviveram. Resultados expressos como n (%) ou medianas (amplitude interquartil).

O tempo de internação hospitalar e o tempo de internação na UTI foram semelhantes nos dois grupos. A mortalidade hospitalar foi de 87,9% (n = 124) em todos os pacientes do estudo. Tanto a mortalidade na UTI (92,5% *versus* 84,1%; p = 0,20) quanto a hospitalar (92,5% *versus* 85,2%; p = 0,29) foram maiores em pacientes com HPI do que naqueles sem HPI; no entanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas.

Fatores de risco independentes para hipotensão pós-intubação

A análise multivariada (Tabela 4) mostrou IC \geq 0,90 (RC = 7,76; IC95% 3,14 - 19,21; p < 0,001), níveis de albumina < 2,92g/dL (RC = 3,65; IC95% 1,49 - 8,96; p = 0,005) e níveis de procalcitonina (RC = 1,07; IC95% 1,01 - 1,15; p = 0,045) como fatores independentemente associados a um risco aumentado de HPI.

Fatores associados à mortalidade hospitalar

A mediana de idade foi maior nos pacientes que morreram do que nos que sobreviveram (74,0 anos [66,3 - 81,0] *versus* 61,0 anos [55,0 - 71,5]; p = 0,003; Tabela 5). A mediana do escore do ICC foi maior em pacientes que morreram do que em pacientes que sobreviveram (6,0 [4,0 - 7,0] *versus* 4,0 [2,0 - 5,0]; p = 0,002).

Tabela 4 - Análise de regressão logística para fatores de risco para hipotensão pós-intubação

Fatores de risco	RC (95%CI)	Valor de p
IC \geq 0,90	7,76 (3,14 - 19,21)	< 0,001
Albumina < 2,92g/dL	3,65 (1,49 - 8,96)	0,005
Procalcitonina (ng/mL)	1,07 (1,01 - 1,15)	0,045
APACHE II	1,02 (0,96 - 1,08)	0,597
Índice de Comorbidade de Charlson	1,07 (0,89 - 1,29)	0,484
Lactato (mmol/L)	1,23 (0,99 - 1,52)	0,060

RC - razão de chances; IC95% - intervalo de confiança de 95%; IC - índice de choque; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*.

Tabela 5 - Variáveis estatisticamente significativas para mortalidade hospitalar (análise univariada)

Características	Todos os casos (n = 141)	Grupo de falecidos (n = 124)	Grupo de sobreviventes (n = 17)	Valor de p
Idade (anos)	72,0 (64,5 - 81,0)	74,0 (66,3 - 81,0)	61,0 (55,0 - 71,5)	0,003
Comorbidades				
Doença renal crônica	32 (22,7)	32 (25,8)	0 (0)	0,013
SOFA	6,0 (4,0 - 7,0)	6,0 (4,0 - 8,0)	4,0 (4,0 - 6,0)	0,006
ICC	5,0 (3,0 - 7,0)	6,0 (4,0 - 7,0)	4,0 (2,0 - 5,0)	0,002
Dados laboratoriais				
BUN (mg/dL)	31,0 (23,0 - 52,0)	36,0 (24,0 - 54,0)	24,0 (13,8 - 25,6)	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	0,99 (0,76 - 1,62)	1,00 (0,78 - 1,69)	0,90 (0,61 - 1,02)	0,031
Dímero D (μ g/mL)	2,00 (1,20 - 3,95)	2,15 (1,30 - 4,93)	1,30 (0,80 - 2,60)	0,018
Leucometria, $\times 10^3/\mu$ L	12,1 (8,5 - 15,2)	12,5 (9,3 - 15,3)	9,0 (7,0 - 11,1)	0,013
Neutrófilos, $10^3/\mu$ L	10,4 (7,2 - 14,4)	10,7 (7,5 - 14,5)	8,0 (6,1 - 9,7)	0,023
Gasometria arterial				
HCO ₃ (mmol/L)	22,2 (19,4 - 25,0)	22,0 (19,0 - 25,0)	25,0 (22,0 - 26,0)	0,025
Avaliação hemodinâmica e respiratória pré-IET				
Frequência cardíaca (bpm)	103 (88 - 123)	106 (89 - 125)	87 (77 - 104)	0,008
Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e de ventilação mecânica (60 minutos após IET)				
SpO ₂ (%)	91 (84 - 95)	89 (83 - 94)	96 (94 - 98)	< 0,001
Eventos/terapias de doenças renais				
Lesão renal aguda, acompanhamento completo	91 (64,5)	85 (68,5)	6 (35,3)	0,013
Terapia de substituição renal, acompanhamento completo	67 (47,5)	65 (52,4)	2 (11,8)	0,002
LRA, no período pós-IET	68 (48,2)	64 (51,6)	4 (23,5)	0,038
Recente TSR, no período pós-IET	61 (43,3)	59 (47,6)	2 (11,8)	0,007
Tratamento da COVID-19				
Corticoide de pulso	55 (39,0)	53 (42,7)	2 (11,8)	0,016

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; ICC - Índice de Comorbidade de Charlson; BUN - nitrogênio ureico sanguíneo; HCO₃ - bicarbonato; IET - intubação endotraqueal; SpO₂ - saturação de oxigênio; LRA - lesão renal aguda; TSR - terapia de substituição renal. Resultados expressos como n (%) ou medianas (amplitude interquartil).

DISCUSSÃO

Este estudo de coorte retrospectivo abordou os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de HPI em pacientes com COVID-19 grave e demonstrou três resultados importantes. Primeiro, ao usar nossa definição para HPI, a incidência de HPI foi de 37,6% em pacientes críticos com COVID-19. Em segundo lugar, IC $\geq 0,90$, níveis de albumina $< 2,92\text{g/dL}$ e níveis mais altos de procalcitonina em comparação com níveis mais baixos de procalcitonina foram associados independentemente à HPI. Terceiro, desfechos clinicamente importantes, como desenvolvimento de LRA, tempo de internação e mortalidade, foram semelhantes nos grupos com HPI e sem HPI.

A incidência de HPI é de 20% a 52% em pacientes de UTI.⁽⁴⁻⁸⁾ Em estudos realizados em pacientes com COVID-19, a incidência de HPI foi semelhante, com taxa de 21% a 22,3%.^(13,14) No presente estudo, a HPI foi detectada em 53 pacientes (37,6%), o que está de acordo com valores previamente relatados na literatura. Excluímos as paradas cardiorrespiratórias relacionadas à IET. No entanto, a parada cardiorrespiratória pode ter ocorrido devido à hipotensão grave e abrupta. Embora a IET tenha sido administrada sob monitoramento cuidadoso e com equipe de especialistas, esses pacientes foram excluídos devido a um provável erro de diagnóstico imediatamente antes da parada cardiorrespiratória. Apesar de presente definição específica de HPI em comparação com outras definições amplas e a exclusão de paradas cardiorrespiratórias relacionadas à IET, acredita-se que a incidência de HPI é alta em pacientes com COVID-19.

Em estudos conduzidos em UTI, os fatores de risco associados à HPI incluíram idade avançada, alta gravidade da doença, uso de VNI antes da IET, intubação por insuficiência respiratória aguda, estado de choque pré-IET, menor PAM antes da IET, uso de vasopressores antes da IET, uso de bloqueadores neuromusculares durante a IET, história de doença pulmonar obstrutiva crônica e/ou doenças renais.⁽⁴⁻⁸⁾ Vários supostos fatores de risco para HPI incluem hipovolemia, resistência vascular sistêmica prejudicada, uso de medicamentos sedativos e retorno venoso reduzido da ventilação com pressão positiva.⁽¹⁹⁾ O IC (frequência cardíaca/PAS) e o ICM (frequência cardíaca/PAM) são ferramentas simples que avaliam a gravidade das circunstâncias de hipoperfusão e são facilmente calculadas à beira do leito.^(16,17) Estudos anteriores mostraram que medidas do IC altas antes da IET são um preditor de HPI na UTI.^(5,6,16) Altas medidas de IC antes da IET também estão associadas à mortalidade na UTI.⁽¹⁶⁾ Da mesma forma, um ICM alto esteve associado com HPI em um estudo,⁽⁶⁾ mas não em outro estudo em UTI.⁽¹⁶⁾ Neste estudo, medidas pré-IET que podem indicar estado de choque, incluindo lactato alto, PAS baixa, PAM baixa, IC alto e ICM alto, estiveram associadas à HPI na análise

univariada. Atualmente, não existe um valor de corte padrão de IC que prediz a HPI. Um estudo descobriu que um valor de IC pré-IET $\geq 0,90$ esteve significativamente associado à HPI.⁽¹⁶⁾ Da mesma forma, neste estudo, IC $\geq 0,90$ esteve associado de modo independente à HPI. Alguns estudos examinaram a relação entre os escores de gravidade da doença (APACHE II e SOFA) e a HPI. Embora pontuações mais altas de gravidade da doença não tenham sido associadas à HPI em um estudo,⁽⁸⁾ um SOFA mais alto esteve associado à HPI em outro estudo.⁽²⁰⁾ Neste estudo, os escores de gravidade da doença foram maiores em pacientes com HPI do que em pacientes sem HPI. Devido ao fato de que os escores de gravidade da doença são medidos no primeiro dia de internação na UTI, bem como ao fato de que o *status* de pacientes com COVID-19 grave pode mudar rapidamente, eles podem não refletir o *status* pré-IET. O IC pode ser uma ferramenta útil para prever HPI, além dos escores de gravidade da doença, como APACHE II e SOFA.

A permeabilidade vascular aumentada e as respostas de fase aguda secundárias à inflamação podem causar hipoalbuminemia.⁽²¹⁾ A albumina tem efeitos importantes na manutenção da pressão osmótica coloidal intravascular; portanto, a hipoalbuminemia pode causar troca de fluidos dos vasos sanguíneos para os tecidos.^(21,22) A troca de fluidos pode piorar o estado do volume intravascular em pacientes com choque séptico, que é um tipo de choque vasodilatador ou distributivo.⁽²³⁾ Em pacientes sépticos tratados com albumina mais cristaloides, o tempo de suspensão da administração de vasopressores ou agentes inotrópicos foi menor do que em pacientes sépticos tratados com cristaloides.⁽²⁴⁾ Descobriu-se que, quando comparados com níveis mais altos, níveis baixos de albumina aumentaram independentemente o risco de HPI. Um nível de albumina $< 2,92\text{g/dL}$ pode ser usado para prever HPI. A associação entre baixos níveis de albumina e HPI pode ser devida à diminuição da pressão coloidal intravascular.

Neste estudo, avaliamos o impacto da HPI na LRA, devido ao fato de a hipotensão ser um fator de risco para LRA em pacientes sépticos de UTI.⁽²⁵⁾ Em metanálise, a incidência de LRA combinada foi de 39% em pacientes de UTI e 42% entre pacientes falecidos com COVID-19.⁽²⁶⁾ Neste estudo, a incidência de LRA foi alta, com taxa de 64,5%, e a LRA ocorreu no período pós-IET em 48,2% dos pacientes. Não foi encontrada diferença entre os dois grupos em termos de desenvolvimento de LRA no período pós-IET. Níveis mais elevados de nitrogênio ureico sanguíneo no grupo com HPI podem estar associados a um maior número de pacientes com LRA nesse grupo ou relacionados ao estado do volume hipovolêmico.

Não há relação comprovada entre níveis elevados de procalcitonina e HPI. Neste estudo, os pacientes com HPI apresentaram níveis mais elevados de procalcitonina do que os

pacientes sem HPI. Os níveis séricos de procalcitonina refletem a gravidade da doença e estão associados a desfechos ruins em pacientes com COVID-19.⁽²⁷⁾ Neste estudo, os pacientes com níveis elevados de procalcitonina apresentaram mais HPI, provavelmente por apresentarem doença mais grave do que aqueles com níveis baixos.

A mortalidade hospitalar foi de 87,9% (n = 124) nesta coorte específica de pacientes submetidos à VMI. Em metanálise que incluiu 57.420 pacientes adultos com COVID-19 que receberam VMI, a letalidade geral relatada foi estimada em 45% (IC95% 39% - 52%).⁽¹¹⁾ Nessa metanálise, entre os estudos em que a letalidade estratificada por idade estava disponível, as estimativas combinadas da letalidade foram de 84,4% (IC95% 83,3% - 85,4%) em pacientes com idade acima de 80 anos.⁽¹¹⁾ Da mesma forma, a mortalidade dos pacientes submetidos à VMI em um grande estudo foi de 88,1%.⁽¹²⁾ Na literatura, a maior taxa de mortalidade em pacientes submetidos à VMI foi de 97%.⁽²⁸⁾ A alta mortalidade de nossos pacientes foi atribuída à idade avançada, às múltiplas comorbidades complicadas preexistentes e a uma população vulnerável de pacientes submetidos à VMI. Além disso, a mortalidade foi semelhante nos grupos com HPI e sem HPI.

Limitações e pontos fortes do estudo

As limitações do estudo são as seguintes: não se avaliaram várias outras complicações relacionadas à IET, como aspirações; em pacientes internados na emergência e que foram imediatamente intubados após a internação na UTI, a

história pré-hospitalar de uso de anti-hipertensivos e os dados de ingestão de líquidos podem ser insuficientes; e a taxa de mortalidade foi relativamente alta neste estudo. A alta taxa de mortalidade nos grupos com HPI e sem HPI pode ter resultado na incapacidade de identificar a associação entre HPI e desfechos adversos e mortalidade. Os pontos fortes do presente estudo são os seguintes: os procedimentos de IET foram conduzidos por médicos especialistas; foram excluídos quadros clínicos como parada cardiorrespiratórias, mais de duas tentativas de IET e hipotensão pré-IET que possam ter confundido os dados; além disso, este estudo foi realizado em um grupo homogêneo com insuficiência respiratória hipoxêmica por COVID-19.

CONCLUSÃO

Foi alta a incidência de hipotensão pós-intubação em pacientes críticos com COVID-19. Índice de choque $\geq 0,90$, níveis de albumina $< 2,92\text{g/dL}$ e níveis mais altos de procalcitonina em comparação com níveis mais baixos de procalcitonina estiveram associados independentemente à hipotensão pós-intubação. O índice de choque pode ser calculado de maneira barata, fácil e rápida à beira do leito antes da intubação endotraqueal. Um índice de choque $\geq 0,90$ pode ser uma ferramenta prática para estimar o risco aumentado de hipotensão pós-intubação. O uso desse parâmetro pode contribuir para a otimização das terapias para prevenir a hipotensão pós-intubação em pacientes vulneráveis com COVID-19 grave.

REFERÊNCIAS

1. Simpson GD, Ross MJ, McKeown DW, Ray DC. Tracheal intubation in the critically ill: a multi-centre national study of practice and complications. *Br J Anaesth.* 2012;108(5):792-9.
2. Mosier JM, Sakles JC, Law JA, Brown CA 3rd, Brindley PG. Tracheal intubation in the critically ill. Where we came from and where we should go. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(7):775-88.
3. De Jong A, Rolle A, Molinari N, Paugam-Burtz C, Constantin JM, Lefrant JY, et al. Cardiac arrest and mortality related to intubation procedure in critically ill adult patients: a multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2018;46(4):532-9.
4. Green RS, Turgeon AF, McIntyre LA, Fox-Robichaud AE, Fergusson DA, Doucette S, Butler MB, Erdogan M; Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG). Postintubation hypotension in intensive care unit patients: a multicenter cohort study. *J Crit Care.* 2015;30(5):1055-60.
5. Smischney NJ, Seisa MO, Cambest J, Wiegand RA, Busack KD, Loftsgard TO, et al. The incidence of and risk factors for postintubation hypotension in the immunocompromised critically ill adult. *J Intensive Care Med.* 2019;34(7):578-86.
6. Smischney NJ, Seisa MO, Heise KJ, Wiegand RA, Busack KD, Deangelis JL, et al. Predictors of hemodynamic derangement during intubation in the critically ill: a nested case-control study of hemodynamic management-Part II. *J Crit Care.* 2018;44:179-84.
7. Smischney NJ, Kashyap R, Khanna AK, Brauer E, Morrow LE, Seisa MO, Schroeder DR, Diedrich DA, Montgomery A, Franco PM, Ofoma UR, Kaufman DA, Sen A, Callahan C, Venkata C, Demiralp G, Tedja R, Lee S, Geube M, Kumar SI, Morris P, Bansal V, Surani S; SCCM Discovery (Critical Care Research Network of Critical Care Medicine) HEMAIR Investigators Consortium. Risk factors for and prediction of post-intubation hypotension in critically ill adults: a multicenter prospective cohort study. *PLoS One.* 2020;15(8):e0233852.
8. Smischney NJ, Demirci O, Diedrich DA, Barbara DW, Sandefur BJ, Trivedi S, et al. Incidence of and risk factors for post-intubation hypotension in the critically ill. *Med Sci Monit.* 2016;22:346-55.
9. Smischney NJ, Demirci O, Richter BD, Hoeft CC, Johnson LM, Ansar S, et al. Vasopressor use as a surrogate for post-intubation hemodynamic instability is associated with in-hospital and 90-day mortality: a retrospective cohort study. *BMC Res Notes.* 2015;8:445.
10. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
11. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroze A, et al. Case fatality rates for patients with COVID-19 requiring invasive mechanical ventilation. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):54-66.

12. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
13. Yao W, Wang T, Jiang B, Gao F, Wang L, Zheng H, Xiao W, Yao S, Mei W, Chen X, Luo A, Sun L, Cook T, Behringer E, Huitink JM, Wong DT, Lane-Fall M, McNarry AF, McGuire B, Higgs A, Shah A, Patel A, Zuo M, Ma W, Xue Z, Zhang LM, Li W, Wang Y, Hagberg C, O'Sullivan EP, Fleisher LA, Wei H; collaborators. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: lessons learnt and international expert recommendations. *Br J Anaesth*. 2020;125(1):e28-37.
14. Gandhi A, Sokhi J, Lockie C, Ward PA. Emergency tracheal intubation in patients with COVID-19: experience from a UK Centre. *Anesthesiol Res Pract*. 2020;2020:8816729.
15. Republic of Turkey. Ministry of Health. Directorate General of Public Health. COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) Guide: Study of Scientific Board. Turkey: Ministry of Health; 2020. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/goc_sagligi/covid19/rehber/COVID-19_Rehberi20200414_eng_v4_002_14.05.2020.pdf
16. Trivedi S, Demirci O, Arteaga G, Kashyap R, Smischney NJ. Evaluation of preintubation shock index and modified shock index as predictors of postintubation hypotension and other short-term outcomes. *J Crit Care*. 2015;30(4):861.e1-7.
17. Allgöwer M, Burri C. ["Shock index"]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1967;92(43):1947-50. German.
18. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl 1):1-138.
19. Janz DR, Casey JD, Semler MW, Russell DW, Dargin J, Vonderhaar DJ, Dischert KM, West JR, Stempek S, Wozniak J, Caputo N, Heideman BE, Zouk AN, Gulati S, Stigler WS, Bentov I, Joffe AM, Rice TW; PrePARE Investigators; Pragmatic Critical Care Research Group. Effect of a fluid bolus on cardiovascular collapse among critically ill adults undergoing tracheal intubation (PrePARE): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(12):1039-47.
20. Perbet S, De Jong A, Delmas J, Futier E, Pereira B, Jaber S, et al. Incidence of and risk factors for severe cardiovascular collapse after endotracheal intubation in the ICU: a multicenter observational study. *Crit Care*. 2015;19(1):257.
21. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet*. 1985;1(8432):781-4.
22. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol*. 1896;19(4):312-26.
23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
24. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412-21.
25. Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, Khangulov V, Stevens M, Badani H, et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):857-67.
26. Yang X, Tian S, Guo H. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107159.
27. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2021;26(3):107-8.
28. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1430-4.