

**A EFETIVIDADE DO OXIGÉNIO NASAL DE ALTO FLUXO NA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

The effectiveness of high-flow nasal oxygen in respiratory insufficiency: systematic review

La efectividad del oxígeno de alto flujo nasal en la insuficiencia respiratoria: revisión sistemática

Aramid Gomes\*, Sílvia Ramos\*\*, Ana Luísa Rego\*\*\*, Carina Vieira\*\*\*\*, José Pinho Silva\*\*\*\*\*, Silvana Martins\*\*\*\*\*, Ana Catarina Maia\*\*\*\*\*, Ana Paula Macedo\*\*\*\*\*

**RESUMO**

**Enquadramento:** a insuficiência respiratória é uma síndrome com grande impacto nos internamentos, na morbilidade e mortalidade. A aplicabilidade do oxigénio nasal de alto fluxo tem sido alvo de interesse no doente crítico. **Objetivo:** conhecer a efetividade do oxigénio nasal de alto fluxo no tratamento da insuficiência respiratória no adulto em unidades de cuidados intensivos. **Métodos:** revisão sistemática de efetividade que utiliza a estratégia PICO e recomendações do Joanna Briggs Institute. A pesquisa foi realizada em agosto de 2021 com recurso às plataformas de acesso PubMed e EBSCOhost. **Resultados:** identificaram-se 583 resultados. Foram analisados seis ensaios clínicos randomizados. A seleção foi feita após eliminação de duplicados; leitura do título, resumos e textos integrais de acordo com o diagrama Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Conclusão:** o oxigénio nasal de alto fluxo revelou-se confortável, tolerável e eficaz no tratamento da insuficiência respiratória hipoxémica e hipercápnica. Foi eficaz quando comparado com oxigenoterapia convencional na pós-extubação de doentes hipoxémicos e na redução da pressão parcial de dióxido de carbono quando comparado com a Ventilação Não Invasiva nos doentes hipercápnicos.

**Palavra-chave:** insuficiência respiratória; cuidados críticos; revisão sistemática

**ABSTRACT**

**Background:** respiratory insufficiency is a syndrome with a great impact on hospital admissions, morbidity and mortality. The applicability of High-flow nasal oxygen has been the subject of interest in critically ill patients. **Objective:** to know the effectiveness of High-flow nasal oxygen as a treatment for respiratory insufficiency in adult patients admitted to the intensive care units. **Methods:** systematic reviews of effectiveness using the PICO strategy and recommendations from the Joanna Briggs Institute. The survey was carried out in august 2021 using the PubMed and EBSCOhost access platforms. **Results:** 583 results were identified. Six randomized clinical trials were analyzed. The selection was made after elimination of duplicates; title reading, abstract reading and full text reading according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses diagram. **Conclusion:** high-flow nasal oxygen proved to be comfortable, tolerable and effective in the treatment of hypoxemic and hypercapnic respiratory insufficiency. It was effective when compared with conventional oxygen therapy in the post-extubation of hypoxemic patients and in reducing partial pressure of carbon dioxide when compared with Non-Invasive Ventilation in hypercapnic patients.

**Keywords:** respiratory insufficiency; critical care; systematic review

**RESUMEN**

**Marco contextual:** la insuficiencia respiratoria es un síndrome que tiene un gran impacto en los ingresos hospitalarios, la morbilidad y mortalidad. La aplicabilidad del oxígeno nasal de alto flujo ha sido objeto de interés en pacientes críticos. **Objetivo:** conocer la efectividad del oxígeno nasal de alto flujo en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en adultos en unidades de cuidados intensivos. **Métodos:** revisión sistemática de efectividad utilizando la estrategia PICO y recomendaciones del Instituto Joanna Briggs. La búsqueda se llevó a cabo en agosto de 2021 utilizando las plataformas de acceso PubMed y EBSCOhost. **Resultados:** se identificaron 583 resultados. Se analizaron seis ensayos clínicos aleatorios. La selección se realizó después de la eliminación de duplicados; lectura de títulos, de resúmenes y de texto completo siguiendo el diagrama Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Conclusión:** el Oxígeno nasal de alto flujo demostró ser cómodo, tolerable y eficaz en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica e hipercápnica. Fue eficaz en comparación con la oxigenoterapia convencional en la postextubación de pacientes hipoxémicos y en la reducción de la presión parcial de dióxido de carbono en comparación con la Ventilación No Invasiva en pacientes hipercápnicos.

**Palabras Clave:** insuficiencia respiratoria; cuidado crítico; revisión sistemática

\*RN, Centro Hospitalar Universitário do Porto - <https://orcid.org/0000-0002-0911-2397> - Author contribution: Study conception and design, Data collection, Data analysis and interpretation, Drafting of the article;  
 \*\*RN, Centro Hospitalar Universitário do Porto - <https://orcid.org/0000-0001-6396-5430> - Author contribution: Study conception and design, Data collection, Data analysis and interpretation, Drafting of the article;  
 \*\*\*RN, Centro Hospitalar e Universitário do Porto - <https://orcid.org/0000-0002-2612-9078> - Author contribution: Data analysis and interpretation, Drafting of the article;  
 \*\*\*\*MSc, em Enfermagem no Centro Hospitalar Universitário do Porto - <https://orcid.org/0000-0001-7940-032X> - Author contribution: Drafting of the article;  
 \*\*\*\*\*PhD, em Enfermagem no Centro Hospitalar Universitário do Porto - <https://orcid.org/0000-0002-7522-4362> - Author contribution: Critical revision of the article;  
 \*\*\*\*\*PhD, em Enfermagem na Unidade de Investigação em Ciências da Saúde: Enfermagem, Escola Superior de Enfermagem de Coimbra (ESENFC), Coimbra - <https://orcid.org/0000-0003-3791-3236> - Author contribution: Critical revision of the article;  
 \*\*\*\*\* PhD em Saúde Pública, Especialidade em Promoção na saúde - Unidade de Investigação em Ciências da Saúde - Escola Superior de Enfermagem de Coimbra (ESENFC), Coimbra - <https://orcid.org/0000-0003-3914-4020> - Author contribution: Critical revision of the article;  
 \*\*\*\*\*PhD, em Enfermagem - Health Sciences Research Unit: Nursing (UICISA: E), Nursing School of Coimbra (ESENFC), Portugal. Professora Coordenadora na Escola Superior de Enfermagem da Universidade do Minho, Braga - <http://orcid.org/0000-0002-1064-3523> - Author contribution: Critical revision of the article;

**Correspondência:**  
 Aramid Gomes  
[aramidgomes@gmail.com](mailto:aramidgomes@gmail.com)

Gomes, A., Ramos, S., Rego, A.L., Vieira, C., Silva, J.P., Martins, S., Maia, A.C., & Macedo, A.P. (2023). A efetividade do oxigénio nasal de alto fluxo na insuficiência respiratória: revisão sistemática. *Revista de Investigação & Inovação em Saúde*, 6(2), 91-102. <https://doi.org/10.37914/riis.v6i2.235>

Recebido para publicação: 29/08/2022  
 Aceite para publicação: 18/03/2023

### INTRODUÇÃO

Em Portugal, segundo dados do observatório nacional de doenças respiratórias, a pneumonia e a Insuficiência Respiratória (IR) foram as patologias respiratórias que representaram um maior impacto no número de internamentos entre os anos 2007 e 2016 (Santos, 2018). Os episódios de internamento por IR têm aumentado em pessoas de ambos os géneros, sendo que entre 2007 e 2016 esses aumentos atingiram uma percentagem de 56%. Quando analisados por idade, verificou-se que estes são particularmente relevantes em pessoas acima dos 79 anos, atingindo um aumento de 120% e em que a mortalidade é elevada, correspondendo a cerca de 25% (Santos, 2018). A IR representa um quadro clínico complexo, resultante de múltiplas doenças que podem afetar os diferentes componentes do sistema respiratório, definindo-se pela presença de um conjunto de sinais e sintomas (síndrome), e por alterações fisiológicas que traduzem a incapacidade do sistema respiratório garantir o washout adequado de CO<sub>2</sub> produzido no organismo e/ou a oxigenação adequada do sangue arterial (Martins, 2019). Esta é classificada como hipoxémica (tipo I), também designada de alvéolo-capilar e que se caracteriza pela queda da PaO<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg em ar ambiente, ou ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg em doentes sob oxigenoterapia ou ventiloterapia) e por valores normais ou reduzidos da PaCO<sub>2</sub>; ou como hipercápnica (tipo II) em que ocorre elevação da PaCO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) sendo comum registar-se hipoxemia associada (Gomes & Sotto-Mayor, 2001; Martins, 2019; Pádua et al., 2003; Roussos & Koutsoukou, 2003). Neste contexto, a abordagem da IR pode exigir uma estratégia de escalada terapêutica baseada na aplicação de uma vasta gama de

intervenções não ventilatórias (oxigenoterapia convencional e oxigénio de alto fluxo) e intervenções ventilatórias (Ventilação Não Invasiva [VNI], Ventilação Mecânica, e Extra Corporeal Membrane Oxigenation) (Scala & Heunks, 2018). A razão para aplicar estes suportes artificiais é, essencialmente, ganhar tempo para a terapia etiológica inverter a causa da descompensação aguda do sistema respiratório (Scala & Heunks, 2018). Nestes doentes, em que a probabilidade de morte intra-hospitalar é elevada, e que é tanto maior quanto mais se atrasar o reconhecimento e o tratamento adequado da IR, a estratégia de escalada terapêutica reveste-se de extrema importância (Bellani et al., 2016; Virani et al., 2019). Recentemente, tem havido um interesse crescente por uma alternativa à oxigenoterapia convencional nesta escalada terapêutica: o Oxigénio Nasal de Alto Fluxo (ONAF) (Scala & Heunks, 2018). A utilização desta terapia na pediatria e neonatologia desde os anos 50, garantiu o desenvolvimento de sistemas adaptados a adultos, que fornecem oxigénio aquecido e humidificado de forma confiável, a altos fluxos e através de cânulas nasais, conduzindo à sua utilização no doente crítico adulto (Spoletini et al., 2015; Wilkinson et al., 2016). O ONAF é uma modalidade terapêutica baseada em quatro componentes essenciais: uma fonte de oxigénio de alto fluxo com misturador de ar, que permite definir a FiO<sub>2</sub> até 1, num fluxo que varia entre 5 e 60 l/m; um humidificador; um circuito inspiratório aquecido entre 31º e 37º C e cânulas nasais específicas com um diâmetro mais largo face às cânulas nasais convencionais que permitem, em conjunto, fornecer oxigénio aquecido e humidificado em fluxos bem superiores aos da oxigenoterapia convencional

(Nishimura, 2015). Os efeitos fisiológicos associados ao ONAF passam por: washout do espaço morto da faringe, redução da resistência nasofaríngea, efeito da pressão expiratória positiva conhecida pelo acrónimo PEEP (Positive End-Expiratory Pressure), recrutamento alveolar, maior humidificação, melhor controlo da  $FiO_2$  e depuração mucociliar (Gotera et al., 2013). Em pacientes com IR de várias etiologias, o ONAF tem demonstrado resultar num maior conforto e oxigenação do que a oxigenoterapia convencional fornecida através de máscara facial. No estudo High Flow Nasal Oxygen in the Resuscitation of patients with Acute Lung Injury (FLORALI), o maior estudo multicêntrico randomizado realizado até à data, o tratamento com ONAF em comparação com oxigenoterapia convencional ou VNI não resultou em taxas de entubação significativamente diferentes aos 28 dias, mostrando, no entanto, uma diferença estatisticamente significativa, a favor do ONAF, na mortalidade a 90 dias e na redução da taxa de entubação no subgrupo  $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg (Frat et al., 2015). Neste sentido, a experiência na utilização do ONAF em adultos é limitada, não havendo diretrizes estabelecidas ou vias de tomada de decisão para orientar o uso do ONAF para adultos (Dres & Demoule, 2017; Ischaki et al., 2017). Assim, nesta revisão sistemática da literatura temos como objetivo conhecer a efetividade do ONAF no tratamento da IR nos adultos em UCI.

### **METODOLOGIA**

#### **Registo do Protocolo**

O protocolo deste estudo foi publicado e registado no International Prospective Register of Systematic Reviews, conhecido como PROSPERO, com o código de

identificação CRD42021271482, não se tendo registado qualquer alteração ao protocolo inicialmente definido (Aramid Gomes et al., 2021).

#### **Tipo de estudo**

As revisões sistemáticas da literatura visam fornecer uma síntese abrangente e imparcial de estudos relevantes num único documento, usando métodos rigorosos e transparentes. Procuram evidências que atendam aos critérios de elegibilidade pré-especificados, por forma a responder a uma pergunta de pesquisa específica (Aromataris & Munn, 2020a; Cumpston et al., 2019).

A metodologia utilizada para o presente artigo consiste numa revisão sistemática de efetividade conforme descrito no manual de revisões sistemáticas do Joanna Briggs Institute (JBI) e que se configurou numa síntese dos resultados pela narrativa. Esta metodologia visa determinar até que ponto uma intervenção, quando usada de maneira apropriada, atinge o efeito pretendido (Tufanaru et al., 2020).

#### **Questão e objetivo de investigação**

Recorremos a mnemónica PICO (população, intervenção, comparação e resultado) para construir a seguinte questão de investigação: “Qual a efetividade do ONAF no tratamento da IR nos adultos em UCI?”. Neste sentido, a (P)opulação: adultos com IR em UCI; a (I)ntervenção: ONAF; a (C)omparação: qualquer tratamento; o (O)resultado: constituiu-se no tratamento da IR. Como objetivo da revisão, pretendemos conhecer a efetividade do ONAF no tratamento da IR nos adultos em UCI (Tufanaru et al., 2020).

#### **Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão são: artigos escritos em português, inglês e espanhol; artigos que respondam à

questão de investigação; artigos publicados nos últimos cinco anos (2016-2021); estudos experimentais; adultos internados em UCI e estudos experimentais encontrados nas referências bibliográficas secundárias. Os critérios de exclusão são: artigos que se encontram repetidos na base de dados; artigos fora do âmbito da pergunta PICO, artigos sem texto integral e estudos que apenas cumpram 6 das 13 condições previstas na ferramenta de avaliação de qualidade metodológica.

### **Estratégia de Revisão**

Foi realizada uma pesquisa que decorreu em agosto de 2021. Identificamos os descritores e termos-chave que orientaram a nossa pesquisa bibliográfica, recorrendo ao browser Medical subject Headings (MeSH), onde obtivemos os descritores, “critical care”, “intensive care”, “respiratory insufficiency”, “child”, “pediatrics” e os termos-chave “high flow”. A sua identificação possibilitou estruturar a frase booleana, recorrendo à conjugação dos operadores booleanos AND, OR e NOT com os instrumentos adicionais, entre os quais, os parênteses as aspas e o asterisco. Estes operadores permitiram definir as relações entre os termos da pesquisa, tendo surgido: (“RESPIRATORY INSUFFICIENCY”) AND (“HIGH FLOW”) AND (“CRITICAL CARE” OR “INTENSIVE CARE”) NOT (CHILD\* OR PEDIAT\*). A pesquisa de artigos foi efetuada nos motores de busca PubMed e EBSCOhost, com todas as bases associadas: CINAHL® Complete; MEDLINE Complete; Nursing & Allied Health: Comprehensive Edition; Cochrane Controlled Trials Register; Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Methodology Register; Library, Information Science & Technology Abstracts; MedicLatina; Cochrane Clinical Answers.

### **Seleção dos estudos**

A análise e seleção dos artigos foi efetuada com recurso ao Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009). A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores, estes tiveram em consideração a questão de investigação, o objetivo da revisão e os critérios de inclusão já pré-especificados. Nos casos em que se verificou ausência de consenso por parte dos revisores foi associado um terceiro revisor que permitiu o desempate. Todos os revisores avaliaram de forma independente os estudos a incluir na revisão e o consenso foi alcançado em todos os domínios.

### **Ferramentas de análise de qualidade metodológica dos estudos**

A qualidade metodológica dos estudos que integraram a revisão foi realizada de forma independente por dois revisores e com recurso às ferramentas de avaliação padronizadas pelo JBI (Aromataris & Munn, 2020b). Foi adicionado um terceiro revisor que permitiu o desempate nos casos em que não se obteve consenso. Para os estudos incluídos nesta revisão foi utilizada a checklist for randomized controlled trials que contempla as 13 questões que verificam as condições necessárias para o desenho metodológico do estudo, permitindo perceber erros sistemáticos no desenho, condução e análise, e que podem comprometer a validade das suas inferências (Tufanaru et al., 2020).

### **Metodologia para análise dos resultados dos estudos**

Todos os dados relevantes a serem extraídos para a revisão, foram analisados por dois revisores de forma independente. Foi utilizada uma tabela para o registo sistemático do conteúdo dos estudos, conforme proposto no manual do JBI, e que consistia nos seguintes dados: autores do estudo, título, ano, local

## A efetividade do oxigénio nasal de alto fluxo na insuficiência respiratória: revisão sistemática

de realização do estudo, nível de evidência do estudo, avaliação da qualidade metodológica do estudo, objetivo do estudo em análise, registo da intervenção e dos resultados do estudo (Aromataris & Munn, 2020b).

### RESULTADOS

O EndNote foi o software usado para a gestão dos resultados que surgiram da pesquisa. O processo de inclusão dos artigos contemplou as seguintes etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão recorrendo ao diagrama PRISMA (Moher et al., 2009).

A análise da figura 1 permite identificar 583 resultados. Foram eliminados 85 artigos duplicados tendo ficado com 498 artigos, destes, 401 foram excluídos após leitura dos títulos, ficando com 97. A análise dos resumos conduziu à exclusão de 76 artigos. Dos 21 artigos selecionados após leitura dos resumos 10 foram excluídos por não cumprirem os critérios de elegibilidade. Dos 11 artigos avaliados para leitura do texto integral, 5 foram excluídos por baixa qualidade metodológica (< 50 %) após aplicação da ferramenta de análise de qualidade metodológica e 6 foram considerados para integrarem esta revisão.

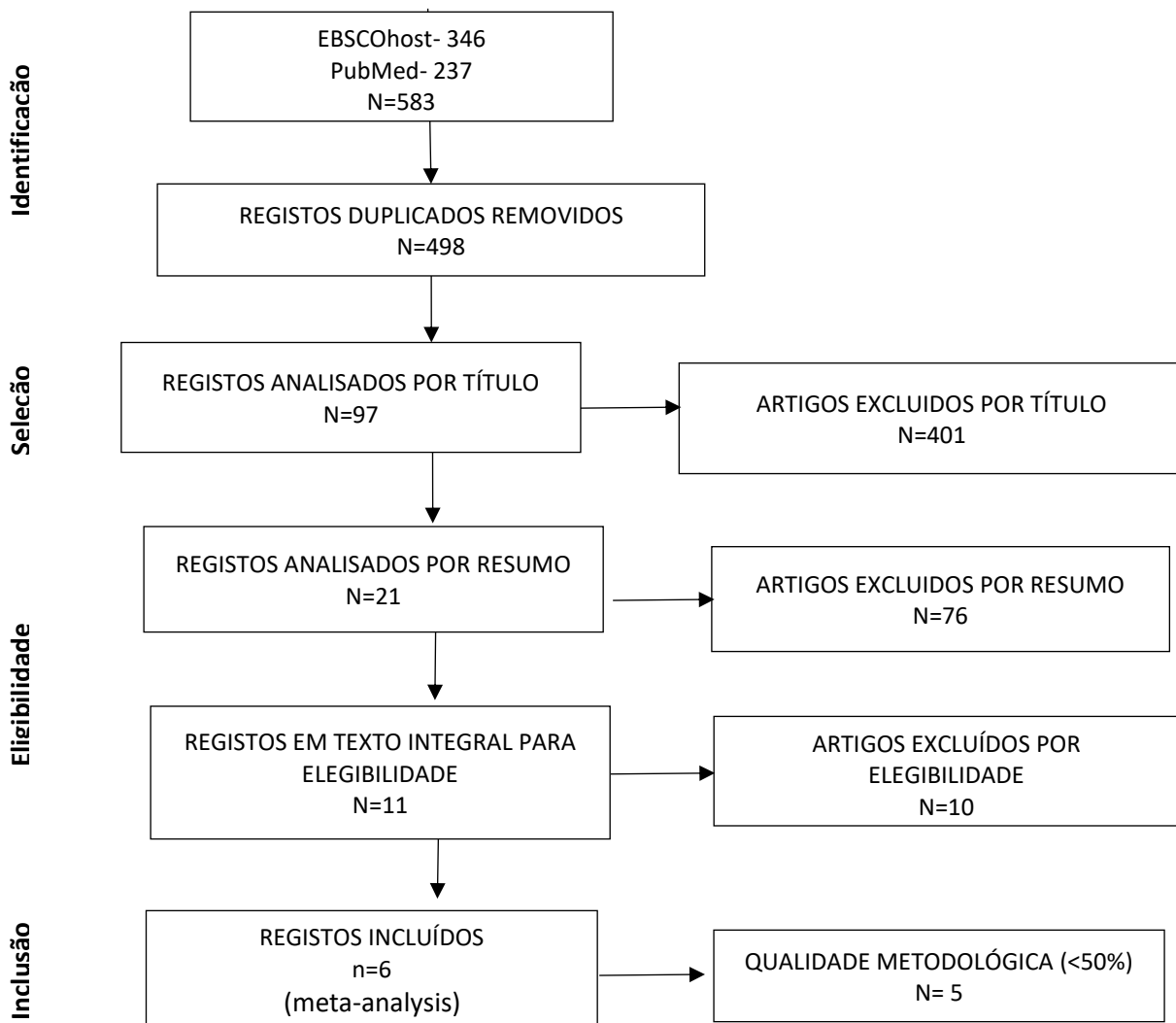


Figura 1

PRISMA (Moher et al., 2009)

## A efetividade do oxigénio nasal de alto fluxo na insuficiência respiratória: revisão sistemática

A análise da tabela 1 permite obter informações sobre o resumo das principais características dos artigos e dos seus resultados. Todos os artigos selecionados para análise são ensaios clínicos randomizados, com nível de evidência 1c de acordo com a classificação JBI (2013).

Tabela 1

Resultados extraídos dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura

<b>AUTORES</b>	Simon et al. (2016)		
<b>TÍTULO</b>	High flow nasal cannula oxygen versus bag-valve-mask for Preoxygenation before intubation in patients with hypoxemic respiratory failure- a randomized controlled trial		
<b>ANO/LOCAL</b>	2016, Alemanha		
<b>NÍVEL DE EVIDÊNCIA JBI (2013)</b>	Randomizado (1c)	<b>AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA</b> (Tufanaru et al., 2020)	7/13 54%
<b>AMOSTRA</b>	n= 40 (n= 20 para ONAF idade média 63, n= 20 para Insuflador Manual, 55% homens idade média 54; PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >200 ≤300 mmHg)		
<b>OBJETIVO DO ESTUDO</b>			
Comparar a utilização do ONAF com o insuflador manual na pré-oxigenação na intubação em doentes com IR hipoxémica			
<b>INTERVENÇÃO</b>			
Pré-oxigenação com insuflador manual versus ONAF			
<b>RESULTADOS</b>			
1) PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , SpO <sub>2</sub> , FR, FC, pressão arterial média e grau de dificuldade de intubação, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na linha de base; 2) após a pré-oxigenação, a SpO <sub>2</sub> aumentou no grupo com insuflador manual para 94% e no grupo do ONAF para 98% (p= 0,004); 2) a média de SpO <sub>2</sub> mais baixa durante a intubação foi de 89% no grupo do ONAF e 86% no grupo com insuflador manual (p=0.45); 3) no final da intubação não existiram diferenças estatisticamente significativas nas SpO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> ; 4) os resultados não podem ser inferidos para outras populações.			
<b>AUTORES</b>	Song et al. (2017)		
<b>TÍTULO</b>	The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy after extubation in patients with acute respiratory failure		
<b>ANO/LOCAL</b>	2017, China		
<b>NÍVEL DE EVIDÊNCIA JBI (2013)</b>	Randomizado (1c)	<b>AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA</b> (Tufanaru et al., 2020)	8/13 62%
<b>AMOSTRA</b>	n= 60 (n= 30 para ONAF idade média 66, 53.3% homens; n= 30 para oxigenoterapia convencional idade média 71, 60% homens; PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥150 e <300mmHg)		
<b>OBJETIVO DO ESTUDO</b>			
Comparar o ONAF com a oxigenoterapia convencional na pós-extubação em doente com IR hipoxémica			
<b>INTERVENÇÃO</b>			
Oxigenoterapia convencional versus ONAF na pós-extubação			
<b>RESULTADOS</b>			
1) PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , SpO <sub>2</sub> , FC e pressão arterial média sem diferenças estatisticamente significativas na linha de base entre os grupos; 2) a taxa de sucesso com ONAF foi de 90% em comparação com a oxigenoterapia convencional 63,3% (p=0.012); 3) após 24h da extubação a PaO <sub>2</sub> e SpO <sub>2</sub> teve um aumento estatisticamente significativo no grupo do ONAF (p=0.016 e p=0.011 respetivamente); 4) a FR foi menor para o grupo com ONAF (p=0.003) 5) na FC e na pressão arterial média não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (p=0.598 e p=0.824 respetivamente); 6) o desconforto do interface e sintomas de secura das vias respiratórias foi menor no grupo de ONAF (p=0.001); 7) os resultados não podem ser inferidos para outras populações.			
<b>AUTORES</b>	Azoulay et al. (2018)		
<b>TÍTULO</b>	Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory		

## A efetividade do oxigénio nasal de alto fluxo na insuficiência respiratória: revisão sistemática

	failure: the HIGH randomized clinical trial		
<b>ANO/LOCAL</b>	2018, França		
<b>NÍVEL DE EVIDÊNCIA JBI (2013)</b>	Randomizado (1c)	<b>AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA</b> (Tufanaru et al., 2020)	9/13 69%
<b>AMOSTRA</b>	n= 778 (n= 388 para ONAF mediana de idade 64, 69.6% homens; n= 388 para oxigenoterapia convencional mediana de idade 63, 63.6%homens; PaO <sub>2</sub> > 100 ≤ 300mmHg)		

### OBJETIVO DO ESTUDO

Comparar o ONAF com a oxigenoterapia convencional na redução da taxa da mortalidade em doentes imunocomprometidos com IR hipoxémica

### INTERVENÇÃO

Oxigenoterapia convencional versus ONAF no tratamento da IR

### RESULTADOS

1) a diferença da taxa de mortalidade (ao 28º e ao 90º dia) e da taxa de VMI não foi estatisticamente significativa entre os grupos (p=0.94 e p=0.17 respetivamente); 2) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, FR, FC, conforto, dispneia e infeções associadas aos cuidados de saúde sem diferenças significativas entre os grupos, com tendência para melhores resultados no grupo da ONAF; 3) os resultados não podem ser inferidos para outras populações.

<b>AUTORES</b>	Spoletini et al. (2018)		
<b>TÍTULO</b>	High-flow nasal therapy vs standard oxygen during breaks off noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a pilot randomized controlled trial		
<b>ANO/LOCAL</b>	2018, Estados Unidos da América		
<b>NÍVEL DE EVIDÊNCIA JBI (2013)</b>	Randomizado (1c)	<b>AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA</b> (Tufanaru et al., 2020)	7/13 54%
<b>AMOSTRA</b>	n= 47 (n= 23 para ONAF media de idade 68, 65.2% mulheres; n= 24 para oxigenoterapia convencional média de idade 63, 58.3% mulheres; PaO <sub>2</sub> > 100 e ≤300mmHg)		

### OBJETIVO DO ESTUDO

Comparar o ONAF com a oxigenoterapia convencional como coadjuvante da VNI no tratamento de doentes com IR hipoxémica

### INTERVENÇÃO

Oxigenoterapia convencional versus ONAF no tratamento da IR coadjuvado com a VNI

### RESULTADOS

1) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, FR, Pressão arterial média, PH, e configurações da VNI, sem diferenças estatisticamente significativas na linha de base entre os grupos; 2) entre os grupos, o tempo de duração da VNI (tendencialmente menor no grupo de ONAF) e de dispneia (tendencialmente mais elevada no grupo de oxigenoterapia convencional) não obtiveram diferenças estatisticamente significativas (p>0.05); 3) o conforto com ONAF foi maior e estatisticamente significativo quando comparado com a VNI e com a oxigenoterapia convencional (p<0.05); 4) o ONAF provocou menor irritação ocular quando comparado com a VNI e maior conforto durante a refeições quando comparado com oxigenoterapia convencional (p<0.05); 5) a FR nos intervalos da VNI aumentou em ambos os grupos, sendo estatisticamente significativo no grupo com oxigenoterapia convencional (p<0,05); 5) a SpO<sub>2</sub> foi semelhante entre VNI, oxigenoterapia convencional e ONAF (tendencialmente >VNI>oxigenoterapia convencional >ONAF) (p<0,05).

<b>AUTORES</b>	Frat et al. (2019)		
<b>TÍTULO</b>	Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial		
<b>ANO/LOCAL</b>	2019, França		
<b>NÍVEL DE EVIDÊNCIA JBI (2013)</b>	Randomizado (1c)	<b>AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA</b> (Tufanaru et al., 2020)	9/13 69%
<b>AMOSTRA</b>	n= 313 (n= 142 para VNI média de idade 64, 71% homens; n= 171 para ONAF média de idade 64, 65% homens; PaO <sub>2</sub> ≤ 300mmHg)		

### OBJETIVO DO ESTUDO

Compara o ONAF com a VNI para pré-oxigenação na intubação na IR hipoxémica

### INTERVENÇÃO

## A efetividade do oxigénio nasal de alto fluxo na insuficiência respiratória: revisão sistemática

Pré-oxigenação com VNI versus ONAF

### RESULTADOS

1) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, FR, SpO<sub>2</sub> e grau de dificuldade da intubação sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na linha de base; 2) para a taxa de risco de hipoxemia grave (SpO<sub>2</sub>< 80%) de 25% os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas 3) durante a intubação a taxa de hipoxemia grave foi menor no grupo com pré-oxigenação com VNI (23% com VNI e 27% com ONAF); 4) as médias de SpO<sub>2</sub> durante a intubação nos doentes com PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200mmHg foram mais altas no grupo com VNI (p=0.02); 5) as médias de SpO<sub>2</sub> durante a intubação nos doentes com PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 200mmHg foram semelhantes entre os grupos (p=0.31); 6) a SpO<sub>2</sub> é mais elevada no final da pré-oxigenação no grupo da VNI em doentes com PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200mmHg (p=0.02); 7) os resultados podem ser generalizados para todos os doentes com IR hipoxémica na pré-oxigenação em UCI

<b>AUTORES</b>	Papachatzakis et al. (2020)		
<b>TÍTULO</b>	High-flow oxygen through nasal cannula vs. Non-invasive ventilation in hypercapnic respiratory failure: a randomized clinical trial		
<b>ANO/LOCAL</b>	2020, Grécia		
<b>NÍVEL DE EVIDÊNCIA JBI (2013)</b>	Randomizado (1c)	<b>AValiação DA QUALIDADE METODOLÓGICA</b> (Tufanaru et al., 2020)	7/13 54%
<b>AMOSTRA</b>	n= 40 (n= 20 para VNI média de idade 78, 55% mulheres; n= 20 para ONAF média de idade 76, 50% mulheres;		

### OBJETIVO DO ESTUDO

Comparar o ONAF com a VNI na IR hipercápnica

### INTERVENÇÃO

VNI versus ONAF no tratamento da IR hipercápnica

### RESULTADOS

1) PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PH, SpO<sub>2</sub>, FC, e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na linha de base; 2) o tempo de internamento não diferiu de forma estatisticamente significativa entre os dois grupos com uma média 11.5 dias (p = 0.655); 3) a taxa de mortalidade foi igual entre os dois grupos (15%); 4) a diminuição da FC entre a linha de base e a alta hospitalar foi estatisticamente significativa apenas no grupo da VNI (p=0.0452); 5) a PaCO<sub>2</sub> no grupo de ONAF foi menor do que no grupo da VNI (50.8 mmHg versus 59.6 mmHg, p = 0.024); 5) sem necessidade de intubação em ambos os grupos; 6) 15% dos doentes do grupo de VNI passaram para ONAF por úlcera nasal desconforto e intolerância; 7) os resultados não podem ser inferidos para outras populações.

Listagem de Siglas: FC- Frequência Cardíaca; FiO<sub>2</sub>- Fração de oxigénio inspirado; FR- Frequência Respiratória; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>- Bicarbonato; mmHg- milímetros de mercúrio; n- amostra; O<sub>2</sub>- Oxigénio; ONAF- Oxigénio Nasal de Alto Fluxo; p- p de Pearson (<0,05); PaCO<sub>2</sub>- Pressão parcial de Dióxido de Carbono no sangue arterial; PaO<sub>2</sub>- Pressão parcial de oxigénio no sangue arterial; Ph- Potencial hidrogeniônico; SpO<sub>2</sub>. Saturação periférica de Oxigénio; VMI- Ventilação Mecânica Invasiva; VNI- Ventilação Não Invasiva

### DISCUSSÃO

Os artigos que integram esta revisão são maioritariamente europeus, um é da China e outro dos Estados Unidos, tendo o ano de publicação variado entre 2016 e 2020. Nos estudos selecionados foi possível verificar uma homogeneidade em todos as amostras e entre os grupos em análise. A qualidade metodológica variou entre 54% e 69% após a aplicação da ferramenta de análise de qualidade metodológica. Esta baixa qualidade

metodológica representa maior probabilidade de se poderem produzir resultados menos confiáveis, dificultando a sua replicação, por baixa validade interna e externa. Todos estes estudos se centraram na investigação da efetividade do ONAF no tratamento do doente com IR hipoxémica e/ou hipercápnica, comparando o ONAF com o insuflador manual e com a VNI na pré-oxigenação da intubação, o ONAF com oxigenoterapia convencional em três situações distintas: no doente imunocomprometido;



## A efetividade do oxigénio nasal de alto fluxo na insuficiência respiratória: revisão sistemática

na pós-extubação; como coadjuvante da VNI e o último estudo efetua uma comparação do ONAF com a VNI em doentes com IR hipercápnica. Os estudos de Simon et al. (2016) e Frat et al. (2019) debruçaram-se sobre a aplicabilidade do ONAF na pré-oxigenação na intubação em detrimento do insuflador manual e da VNI. A pré-oxigenação usando ONAF na intubação é viável e segura em comparação com o insuflador manual em doentes com IR hipoxémica com  $PaO_2/FiO_2 > 200 \leq 300$  mmHg, comprovada por uma evidência estatisticamente significativa na  $SpO_2$ . Porém, estes valores não são suficientemente robustos para privilegiar a escolha do ONAF em detrimento do insuflador manual, uma vez que no final da intubação não existiram diferenças estatisticamente significativas nos valores médios de  $SpO_2$ ,  $PaO_2/FiO_2$  e  $PaCO_2$  (Simon et al., 2016). A segurança e a viabilidade do ONAF na pré-oxigenação de doentes hipoxémicos com  $PaO_2/FiO_2 > 200 \leq 300$  mmHg, é também sustentada pelo trabalho de Frat et al. (2019) que demonstrou que as médias da  $SpO_2$  não revelaram diferenças estatisticamente significativas quando comparadas às do grupo da VNI na pré-oxigenação. Contudo neste estudo a VNI revelou ser melhor para prevenir a hipoxémia grave em detrimento do ONAF. Esta vantagem apenas foi estatisticamente significativa nos doentes com ratio  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  mmHg (Frat et al., 2019). Após a extubação de doentes com IR a utilização do ONAF obteve um sucesso estatisticamente significativo, quando comparado com a oxigenoterapia convencional (Song et al., 2017). A utilização de ONAF resultou numa melhoria da oxigenação ( $PaO_2$  e  $SpO_2$ ) e numa redução da FR e do desconforto associado à interface e à secreção das vias aéreas (Song

et al., 2017). Porém o estudo de Azoulay et al. (2018) veio salvaguardar que não existiram diferenças estatisticamente significativas na taxa de sobrevivência de doentes imunocomprometidos com IR hipoxémica quando tratados com ONAF em detrimento da oxigenoterapia convencional. Tendencialmente o doente imunocomprometido é mais gravemente hipoxémico (Frat et al., 2016) e o que se esperava, tal como o percebido pelo trabalho de Song et al. (2017) seria que o ONAF apontasse para uma melhor oxigenação, o que não foi comprovado para estes doentes com o trabalho de Azoulay et al. (2018). No entanto foi possível observar uma tendência para melhores resultados com o ONAF na  $PaO_2/FiO_2$ , na FR, na FC, no conforto, na dispneia e nas infeções associadas aos cuidados de saúde (Azoulay et al., 2018). Neste sentido, na abordagem da IR hipoxémica nos doentes imunocomprometidos, este método de oxigenação pode não ser o meio mais eficaz para melhorar a taxa de sobrevivência (Azoulay et al., 2018). Ainda no que diz respeito à comparação do ONAF com a oxigenoterapia convencional o estudo de Spoletini et al. (2018) demonstrou que não existiram diferenças estatisticamente significativas quando estes são utilizados nos intervalos do tratamento da IR com a VNI. Contudo, tal como nos estudos anteriores existiu uma tendência para melhores resultados quando usado o ONAF nos intervalos da VNI em detrimento da oxigenoterapia convencional, estes foram verificados através da FR e do conforto. O ONAF causa menor irritação ocular e facilita a alimentação quando comparado com a oxigenoterapia convencional (Spoletini et al., 2018). Estes resultados podem estar associados aos

## A efetividade do oxigénio nasal de alto fluxo na insuficiência respiratória: revisão sistemática

mecanismos de ação do ONAF que permitem garantir um maior conforto e um menor gasto energético do doente ao satisfazer a necessidade aumentada de fluxo inspiratório e ao proporcionar uma maior rentabilidade no oxigénio fornecido (Mauri et al., 2017). Além disso, estes mecanismos permitem, também, aumentar a capacidade residual funcional, o washout do CO<sub>2</sub> no espaço morto e a melhoria da compliance ao tratamento. Por outro lado, no que diz respeito à IR hipercápnica, o tratamento de primeira linha é a VNI (Nicolini et al., 2014), contudo, o estudo de Papachatzakis et al. (2020), que comparou a VNI com o ONAF, demonstrou resultados controversos. Este trabalho mostrou que o tempo de internamento e a taxa de mortalidade não diferiu de forma estatisticamente significativa entre os dois grupos e apenas se registaram diferenças estatisticamente significativas na FC (melhor no grupo com VNI) e na PaCO<sub>2</sub> (melhor no grupo com ONAF). Por outro lado, foi também possível perceber que o ONAF foi uma alternativa para doentes (15%) que não toleraram a VNI. Os principais motivos relacionados com a intolerância da VNI (lesões cutâneas e irritação ocular), vão ao encontro daquilo que foi descrito no estudo Nicolini et al. (2014). Assim, o ONAF pode ser um tratamento alternativo de insuficiência respiratória hipercápnica, especialmente quando a VNI não é bem tolerada (Papachatzakis et al., 2020).

### CONCLUSÃO

Nos estudos incluídos nesta revisão, não foi possível determinar a efetividade do ONAF no tratamento da IR, devido à baixa qualidade metodológica dos mesmos, o que comprometeu a generalização dos

resultados apresentados. Além disso, a impossibilidade de confrontar os resultados através de síntese quantitativa, pela não inclusão de estudos com grupo de controlo comparáveis entre si, impossibilitou a medição do tamanho do efeito da intervenção. Porém, foi possível conhecer a eficácia do ONAF. Este revelou-se eficaz quando comparado com a oxigenoterapia convencional, com o insuflador manual e com a VNI no tratamento da IR hipoxémica e hipercápnica. Esta eficácia teve evidência significativa quando comparado o ONAF com a oxigenoterapia convencional na pós-extubação de doentes hipoxémicos e na redução da PaCO<sub>2</sub> quando comparado o ONAF com a VNI nos doente hipercápnicos. Na pré-oxigenação de doentes com IR hipoxémica com PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 200 ≤ 300 é possível utilizar com eficácia a VNI, ONAF e o insuflador manual. Contudo quando nos reportamos aos doentes com hipoxémia com PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200mmHg a evidência aponta para uma eficácia da VNI em detrimento do ONAF. Adicionalmente o ONAF, provavelmente por via dos seus mecanismos de ação, demonstrou melhores taxas de conforto e redução dos efeitos adversos que decorrem da utilização da VNI ou da oxigenoterapia convencional apontado para o ONAF como uma alternativa eficaz no tratamento da IR. Como recomendações para a prática clínica, pode considerar-se o recurso ao ONAF como uma estratégia eficaz no tratamento da IR hipoxémica e hipercápnica, no contexto da pré-oxigenação, na pós-extubação e coadjuvante à VNI. Para os doentes, o ONAF apresenta-se como uma alternativa mais confortável e tolerável. Como recomendações para a investigação, esta deverá centrar-se em estudos randomizados que apresentem e acrescentem resultados que possam ser

generalizáveis e comparáveis entre si quantitativamente e que permitam a criação de diretrizes para a aplicação do ONAF.

### Financiamento

Esta revisão não contou com nenhum tipo de financiamento

### conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gomes, A. J., Ramos, S., Vieira, C., Pinho, A., Rego, A., & Macedo A.P. (2021). . *The Effectiveness of high-flow oxygen in the respiratory insufficiency: Systematic review*. PROSPERO CRD42021271482. [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021271482](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021271482)
- Aromataris, E., & Munn, Z. (2020a). Chapter 1: JBI Systematic Reviews. In: Aromataris E., Munn Z. Editor. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-02>
- Aromataris, E., Munn, Z. (Eds) (2020b). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI. <https://synthesismanual.jbi.global/>
- Azoulay, E., Lemiale, V., Mokart, D., Nseir, S., Argaud, L., Pène, F., ... & Demoule, A. (2018). Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *Jama*, 320(20), 2099-2107. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.14282>
- Bellani, G., Laffey, J. G., Pham, T., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., Gattinoni, L., van Haren, F., Larsson, A., McAuley, D. F., Ranieri, M., Rubenfeld, G., Thompson, B. T., Wrigge, H., Slutsky, A. S., Pesenti, A., LUNG SAFE Investigators, & ESICM Trials Group (2016). Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, 315(8), 788-800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
- Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., Chandler, J., Welch, V. A., Higgins, J. P., & Thomas, J. (2019). Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10, ED000142. <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>
- Dres, M., & Demoule, A. (2017). What every intensivist should know about using high-flow nasal oxygen for critically ill patients. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 29, 399-403. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170060>
- Frat, J. P., Ragot, S., Girault, C., Perbet, S., Prat, G., Boulain, T., Demoule, A., Ricard, J. D., Coudroy, R., Robert, R., Mercat, A., Brochard, L., Thille, A. W., & REVA network (2016). Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 4(8), 646-652. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30093-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30093-5)
- Frat, J. P., Ricard, J. D., Quenot, J. P., Pichon, N., Demoule, A., Forel, J. M., Mira, J. P., Coudroy, R., Berquier, G., Voisin, B., Colin, G., Pons, B., Danin, P. E., Devaquet, J., Prat, G., Clere-Jehl, R., Petitpas, F., Vivier, E., Razazi, K., Nay, M. A., ... REVA network (2019). Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 7(4), 303-312. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30048-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30048-7)
- Frat, J. P., Thille, A. W., Mercat, A., Girault, C., Ragot, S., Perbet, S., Prat, G., Boulain, T., Morawiec, E., Cottureau, A., Devaquet, J., Nseir, S., Razazi, K., Mira, J. P., Argaud, L., Chakarian, J. C., Ricard, J. D., Wittebole, X., Chevalier, S., Herbland, A., ... REVA Network (2015). High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *The New England journal of medicine*, 372(23), 2185-2196. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>
- Gomes, M. J. M., & Sotto-Mayor, R. (2001). 25 *perguntas frequentes em pneumologia*. Permanyer
- Gotera, C., Lobato, S. D., Pinto, T., & Winck, J. C. (2013). Clinical evidence on high flow oxygen therapy and active humidification in adults. *Revista portuguesa de pneumologia*, 19(5), 217-227. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.03.005>
- Ischaki, E., Pantazopoulos, I., & Zakyntinos, S. (2017). Nasal high flow therapy: a novel treatment rather than a more expensive oxygen device. *European Respiratory*

- Review, 26(145).  
<http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0028-2017>
- Joanna Briggs Institute. (2013). *New JBI Levels of Evidence*.  
<http://joannabriggs-webdev.org/assets/docs/approach/JBI-Levels-of-evidence-2014.pdf>
- Martins, A. (2019). Insuficiência Respiratória Aguda. *Medicina Interna* 4(26), 342-344.  
<https://doi.org/10.24950/rspmi/ce/204/19/4/2019>
- Mauri, T., Turrini, C., Eronia, N., Grasselli, G., Volta, C. A., Bellani, G., & Pesenti, A. (2017). Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(9), 1207-1215.  
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201605-0916oc>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*. 151(4), 264.  
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
- Nicolini, A., Ferrera, L., Santo, M., Ferrari-Bravo, M., Del Forno, M., & Scifò, F. (2014). Noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: factors related to noninvasive ventilation failure. *Pol Arch Med Wewn*, 124(10), 525. <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.2460>
- Nishimura, M. (2015). High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *Journal of intensive care*, 3(1), 1-8.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s40560-015-0084-5>
- Pádua, A. I., Alvares, F., & Martinez, J. A. B. (2003). Insuficiência Respiratória. *Medicina*, 36(2/4), 205.  
<https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p205-213>
- Papachatzakis, Y., Nikolaidis, P. T., Kontogiannis, S., & Trakada, G. (2020). High-flow oxygen through nasal cannula vs. non-invasive ventilation in hypercapnic respiratory failure: a randomized clinical trial. *International journal of environmental research and public health*, 17(16), 5994.  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17165994>
- Roussos, C., & Koutsoukou, A. (2003) Respiratory failure. *European Respiratory Journal*, 22(47 suppl), 3s-14s. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00038503>
- Santos, A. C. (2018). *13º Relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias 2016/2017. Panorama das doenças respiratórias em Portugal. Retrato da saúde 2018*. O estado da Saúde em Portugal.  
[https://www.ondr.pt/files/Relatorio\\_ONDR\\_2018.pdf](https://www.ondr.pt/files/Relatorio_ONDR_2018.pdf)
- Scala, R., & Heunks, L. (2018). Highlights in acute respiratory failure. *European Respiratory Review*, 27(147).  
<https://doi.org/10.1183/16000617.0008-2018>
- Simon, M., Wachs, C., Braune, S., de Heer, G., Frings, D., & Kluge, S. (2016). High flow nasal cannula oxygen versus bag-valve-mask for preoxygenation before intubation in patients with hypoxemic respiratory failure—a randomized controlled trial. *Pneumologie*, 70(S 01), P381.  
<http://dx.doi.org/10.4187/respcare.04413>
- Song, H. Z., Gu, J. X., Xiu, H. Q., Cui, W., & Zhang, G. S. (2017). The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy after extubation in patients with acute respiratory failure. *Clinics*, 72, 562-567.  
[http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2017\(09\)07](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2017(09)07)
- Spoletini, G., Alotaibi, M., Blasi, F., & Hill, N. S. (2015). Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults. *Chest*, 148(1), 253-261.  
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-2871>
- Spoletini, G., Mega, C., Pisani, L., Alotaibi, M., Khoja, A., Price, L. L., Blasi, F., Nava, S., & Hill, N. S. (2018). High-flow nasal therapy vs standard oxygen during breaks off noninvasive ventilation for acute respiratory failure: A pilot randomized controlled trial. *Journal of critical care*, 48, 418-425.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.10.004>
- Tufanaru C., Munn Z., Aromataris E., Campbell J., Hopp L. (2020). Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E., Munn Z. Editor. *JBI Manual for Evidence Synthesis*.  
<https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-04>
- Virani, A., Ma, K., Leap, J., Dumont, T., Hertel, J., Singh, A., & Cheema, T. (2019). Acute Respiratory Distress Syndrome Definition, Causes, and Pathophysiology. *Critical Care Nursing Quarterly*, 42(4), 344-348.  
<http://dx.doi.org/10.1097/cnq.0000000000000274>
- Wilkinson, D., Andersen, C., O'Donnell, C. P., De Paoli, A. G., & Manley, B. J. (2016). High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006405.pub3>