

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE
PROGRAMA ADULTO CRÍTICO

Efeitos Fisiológicos da Terapia de Alto Fluxo Nasal em Pacientes com Insuficiência Respiratória Aguda Hipoxêmica Guiado por Cateter Esofágico e Tomografia de Impedância Elétrica: Um Estudo Piloto

Eder Chaves Pacheco

Porto Alegre
2018

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE
PROGRAMA ADULTO CRÍTICO

Efeitos Fisiológicos da Terapia de Alto Fluxo Nasal em Pacientes com Insuficiência Respiratória Aguda Hipoxêmica Guiado por Cateter Esofágico e Tomografia de Impedância Elétrica: Um Estudo Piloto

Trabalho de conclusão de residência apresentado ao programa de pós graduação em Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, como parte dos requisitos para conclusão do programa.

Orientadora: Fernanda Machado Balzan

Co-orientador: Augusto Savi

Porto Alegre

2018

Sumário

1. INTRODUÇÃO	5
2. REVISÃO DA LITERATURA	7
3. REFERÊNCIAS	11
4. OBJETIVOS	14
4.1 Objetivo Geral	14
4.1.2 Objetivos Específicos	14
5. ARTICLE	15
6. ABSTRACT	16
7. Introduction	17
8. Methods	18
8.1 Study design	18
8.2 Participants	18
8.3 <i>Procedures</i>	19
8.3.1 Insertion and monitoring through the esophageal catheter	19
8.3.2 Monitoring with electrical impedance tomography	19
8.3.3 High Flow Nasal Cannula	20
8.3.4 Sample calculation	20
8.3.5 Statistical analyses	20
9. Results	21
10. Discussion	22
11. Conclusions	24
12. REFERENCES	25
13. APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido	29
Figure 1. X-ray for all participants.	31
Figure 2. Individual Plethysmography and Respiratory Effort.	32

Table 1. Patients baseline characteristics.	33
Table 2. Effects of HFNC on Work of Breathing and Ventilation Distribution.	34
Figure 3. Flowchart collection data.	35
Figure 4. Flowchart of participants in study.	36

1. INTRODUÇÃO

O oxigênio (O_2) inalatório suplementar tem sido usado como agente terapêutico desde o final do século XVII e é considerado tratamento para hipoxemia aguda desde 1887 (HEFFNER, 2013). Em face de comprometimento da ventilação e perfusão pulmonar, desde a era moderna, tem sido administrado para aumentar a pressão parcial alveolar de oxigênio (PaO_2). Porém, atualmente sabe-se que sua eficácia pode ser limitada se a taxa de fluxo inspiratório do paciente exceder o fluxo de O_2 administrado, resultando em arrastamento de ar do ambiente (SPOLETINI, *et al.* 2015).

A terapia de alto fluxo por cânula nasal (TAFCN) tem sido um método descrito na literatura como uma forma segura e eficaz para entregar O_2 de forma não invasiva ao paciente (FRAT, *et al.* 2015). A TAFCN consiste em um circuito que entrega ao paciente, através de uma pronga ou cateter nasal, ar umidificado e aquecido a $37^\circ C$, em frações inspiradas de oxigênio (FiO_2) que podem variar de 21% a 100% com fluxo de até 80L/min. Este nível de fluxo pode gerar baixos níveis de pressão positiva na via aérea superior do paciente, trazendo como efeitos a diminuição do espaço morto fisiológico e remoção o dióxido de carbono (CO_2) nas vias aéreas superiores (MÖLLER, *et al.* 2017).

A TAFCN foi primeiramente e tem sido extensamente descrita em população pediátrica e neonatal, mas apenas nos últimos anos grandes trabalhos randomizados foram realizados em adultos, demonstrando que os principais benefícios de seu uso durante a insuficiência respiratória aguda hipoxêmica são a diminuição da frequência respiratória, taxa de reintubação e da mortalidade em 90 dias (HERNÁNDEZ, *et al.* 2016). Além disso, são escassas as evidências que fundamentam o uso da TAFCN como suporte respiratório em pacientes críticos agudos admitidos em unidades de emergência (no Brasil).

O presente estudo tem por objetivo avaliar os efeitos fisiológicos nas pressões, volumes e capacidades pulmonares da TAFCN pela monitorização clínica com balão esofágico e tomógrafo de impedância elétrica em pacientes adultos com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica admitidos em um serviço de emergência. Nossa hipótese é que a TAFCN pode potencializar (melhorar) significativamente os parâmetros: dispneia, frequência respiratória, trabalho respiratório, volume minuto,

troca gasosa, volume corrente (VC), volume de reserva expiratório, pressão transpulmonar e homogeneidade da ventilação no parênquima pulmonar.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A insuficiência respiratória é a "incapacidade de manter o fornecimento normal de O₂ aos tecidos ou a remoção normal de CO₂ dos tecidos" e muitas vezes resulta de um desequilíbrio entre a carga respiratória e a força ou resistência ventilatória. Os critérios para insuficiência respiratória baseados em gases do sangue arterial foram estabelecidos por Campbell, em 1965 e geralmente definem a falha como PaO₂ inferior a 60 mmHg (também referida como falha respiratória hipoxêmica ou tipo I), pressão parcial alveolar de dióxido de carbono (PaCO₂) maior que 50 mmHg (insuficiência respiratória hipercápnica ou tipo II), ou ambos, em indivíduos saudáveis que respiram o ar ambiente ao nível do mar (KACMAREK; STOLLER; HEUER, 2017).

A insuficiência respiratória pode ser um processo agudo ou crônico. Pacientes com distúrbios ácido-base (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], doença neuromuscular, doença pulmonar restritiva ou parenquimatosa) podem ser cronicamente hipercápnicos e em insuficiência ventilatória crônica. Embora a análise dos gases no sangue seja útil na distinção entre a insuficiência respiratória hipoxêmica (tipo I) e a hipercápnica (tipo II), muitos pacientes com insuficiência respiratória aguda desenvolvem hipoxemia e hipercapnia (ROCA; *et al.* 2010).

A administração de O₂ suplementar tem sido a terapia de primeira linha para pacientes hipoxêmicos. O O₂ geralmente é fornecido através de máscaras faciais ou cateter nasal. Várias desvantagens estão associadas a esses dispositivos, o que pode limitar a eficácia e a tolerância à entrega de oxigênio. Geralmente, o O₂ não é umidificado com baixo fluxo, e as queixas, especialmente nariz seco, garganta seca e dor nasal, são comuns. Os umidificadores de bolhas são comumente usados para umidificar o ar entregue a pacientes que respiram espontaneamente, mas quando a umidade absoluta é baixa, os pacientes ainda se queixam de desconforto (CAMPBELL; *et al.* 1988) (CHANQUES; *et al.* 2009). Deste modo, o aquecimento e a humidificação insuficientes conduzem a uma baixa tolerância à oxigenoterapia convencional. Usando dispositivos convencionais, o fluxo de oxigênio é limitado a não mais que 15 L/min. Enquanto isso, o fluxo inspiratório de pacientes com insuficiência respiratória varia amplamente entre 30 e mais de 100 L/min. A

diferença entre o fluxo inspiratório do paciente e o fluxo fornecido é grande e, como resultado, o FIO_2 é inconstante e muitas vezes menor do que o esperado. Assim, como alternativa ao fornecimento convencional de O_2 para pacientes hipoxêmicos, a TAFCN tem recebido cada vez mais atenção (NISHIMIURA, 2015).

A capacidade de manter uma FiO_2 constante sob diferentes padrões ventilatórios do paciente torna dispositivos de terapia de alto fluxo adequados para muitos pacientes. Como resultado, estes sistemas demonstraram tratar com sucesso a hipoxemia moderada através de uma combinação das três características principais: (1) entrega de uma alta FiO_2 , (2) mantendo ou até excedendo a ventilação minuto do paciente e, portanto, entregando O_2 de forma constante, e (3) gerando pressão positiva na via aérea. Além disso, o recurso de umidade aquecida permite que esses sistemas entreguem O_2 altamente humidificado, evitando assim os efeitos deletérios à mucosa do paciente (KACMAREK; STOLLER; HEUER, 2017).

O design menos confinante desses dispositivos tornam eles mais confortáveis e melhor tolerados por muitos pacientes do que os dispositivos alternativos de entrega de oxigênio, cateteres e máscaras. Como resultado, a TAFCN tem se tornado um substituto popular tanto para dispositivos tradicionais de O_2 quanto para configurações de pressão positiva contínua em pacientes pediátricos com distúrbios como bronquiolite e displasia broncopulmonar (LENGLET; *et al.* 2012).

Algumas hipóteses sugerem que a TAFCN pode afetar diretamente os fatores determinantes da lesão pulmonar induzida por ventilação, como o estresse pulmonar, tensão e falta de homogeneidade na expansão do parênquima pulmonar. Estudos prévios observaram uma diminuição na condução das mudanças de pressão transpulmonar ao longo da inspiração. Em um estudo prospectivo randomizado realizado em Monza, na Itália, as estimativas absolutas de $P_{L,ei}$ (*dynamic end-expiratory transpulmonary pressure*) e $P_{L,ee}$ (*dynamic end-inspiratory transpulmonary pressure*) foram maiores durante o uso da TAFCN, como esperado pelo efeito de pressão adicional ao final da expiração, possivelmente resultando em uma menor tendência ao colapso pulmonar (MAURI; *et al.* 2017).

O aumento do volume de reserva expiratório induzido por TAFCN com VC inalterado pode reduzir a tensão pulmonar, o que parece estar linearmente correlacionada com a gravidade da lesão pulmonar induzida por ventilação (Bellani; *et al.* 2011). A diminuição indireta da não homogeneidade da distribuição de

ventilação sugere que pode haver menor área regional de colapso alveolar (MERTENS; *et al.* 2009), potencialmente reduzindo o risco de multiplicação focal da tensão da parede alveolar e lesão adicional ao parênquima, potencializando os volumes e capacidades pulmonares durante o uso da TAFCN (CRESSONI; *et al.* 2014).

A tomografia de impedância elétrica (TIE) é uma ferramenta de monitoramento não invasiva e sem radiação que permite a imagem em tempo real de ventilação. É o único método de beira de leito que permite medidas não invasivas de mudanças regionais nos volumes pulmonares (FRERICHS; *et al.* 1999). Por esta razão, a TIE tem sido utilizado como ferramenta de monitoramento em uma variedade de aplicações em pacientes críticos, incluindo monitoramento da distribuição de ventilação, avaliação da hiperdistensão pulmonar e colapso e detecção de pneumotórax (COSTA; LIMA; AMATO. 2009).

A TIE fornece mapas de ventilação derivados do conceito introduzido por Frerichs e Hahn (Brown *et al.*, 1985; Adler *et al.*, 1997, 1998; Frerichs *et al.*, 1999; Hedenstierna 2004; Victorino *et al.*, 2004), onde alterações de impedância relativa acompanham o local e as mudanças no conteúdo do ar dentro do pulmão, em tempo real, pixel por pixel. A partir dessas imagens geradas é possível observar parâmetros como: mudanças nos volumes correntes regionais e sub-regionais (rVT e $srVT$), volumes pulmonares expiratórios finais regionais e sub-regionais ($rEELV$ e $srEELV$) e distribuição de ventilação no parênquima pulmonar (BORGES; *et al.*, 2014).

Adicionalmente à avaliação dos volumes e distribuição da ventilação, a medida da pressão esofágica (através da instalação de cateter no esôfago) podem aumentar substancialmente o conhecimento dos efeitos da TAFCN sobre as propriedades mecânicas dos pulmões, da parede torácica e de todo o sistema respiratório.

Na década de 50, um estudo mostrou que alterações nas pressões pleural e esofágica eram semelhantes e úteis para compreender a mecânica respiratória (DORNHORST, LEATHART.1952). Pouco tempo depois, Cherniack e colaboradores (1955) concordaram que as mudanças na pressão pleural eram semelhantes às mudanças na pressão esofágica, embora os valores absolutos das pressões no espaço pleural fossem frequentemente mais negativos do que no esôfago. Esses

achados indicaram que as medidas de pressão esofágica poderiam fornecer uma estimativa da pressão pleural. Além disso, as medidas de pressão esofágica (e parâmetros derivados como o esforço ventilatório) avançaram a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da insuficiência respiratória aguda (TALMOR; *et al.* 2008). A partir da análise das curvas da pressão esofágica pelo balão esofágico derivam-se os seguintes dados:

- produto do tempo de pressão média durante um minuto (PTP_{min}), definido como a soma das áreas subentendidas pela forma de onda P_{es} durante um ciclo respiratório pelo período de 2-3 minutos dividido pelo número de minutos, como medida do trabalho metabólico da respiração por minuto;
- produto médio de tempo de pressão por respiração (PTP), definido como a área subtendida pela forma de onda P_{es} durante um ciclo respiratório em uma série de respirações representativas divididas pelo número de respirações (pelo menos dez), como uma medida do trabalho metabólico da respiração a cada ciclo respiratório;
- pressão média do esôfago durante a inspiração (ΔP_{es}) definida como as diferenças absolutas entre as pressão expiratória final e inspiratória final na mesma série de respirações representativas utilizadas para medir a PTP, dividida pelo número de ciclos respiratórios, como medida do esforço inspiratório do paciente;
- pressão transpulmonar expiratória final dinâmica (PL, ee), calculada como a diferença média entre a pressão da via aérea (assumida como 0 cmH₂O com a máscara de Venturi e 2,5 cmH₂O com a TAFCN) e a P_{es} absoluta medida no final da expiração (zero fluxo) em uma série selecionada de ciclos respiratórios;
- pressão transpulmonar inspiratória final dinâmica (PL, ei), calculada como a diferença média entre a pressão da via aérea (assumida como 0 cmH₂O com a máscara de Venturi e 2,5 cmH₂O com a TAFCN) e a P_{es} absoluta medida ao final da inspiração (zero fluxo) em uma série selecionada de ciclos respiratórios;
- pressão transpulmonar de condução (ΔPL), calculada como (PL, ei - PL, ee). (MAURI *et al* 2017).

3. REFERÊNCIAS

Adler A, Amyot R, Guardo R et al (1997) Monitoring changes in lung air and liquid volumes with electrical impedance tomography. *J Appl Physiol* 83:1762–1767

Adler A, Shinozuka N, Berthiaume Y et al (1998) Electrical impedance tomography can monitor dynamic hyperinflation in dogs. *J Appl Physiol* 84:726–732

Barber DC, Brown BH. Applied potential tomography. *Journal of Physics E: Scientific Instruments* 1984; 17:723–733.

Bellani G, Guerra L, Musch G, Zanella A, Patroniti N, Mauri T, Messa C, Pesenti A. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1193–1199.

Borges JB, Hedenstierna G, Bergman JS, Amato MB, Avenel J, Montmerle-Borgdorff S. First-time imaging of effects of inspired oxygen concentration on regional lung volumes and breathing pattern during hypergravity. *Eur J Appl Physiol* 115: 353–363, 2015.

Brown BH, Barber DC, Seagar AD (1985) Applied potential tomography: possible clinical applications. *Clin Phys Physiol Meas* 6:109–121

Campbell EJ, Baker MD, Crites-Silver P. Subjective effects of humidification of oxygen for delivery by nasal cannula. A prospective study. *Chest*. 1988;93:289–93.

Chanques G, Contantin JM, Sauter M, Jung B, Sebbane M, Verzilli D. Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):996–1003.

Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, Brioni M, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:149–158.

Dornhorst AC, Leathart GL. A method of assessing the mechanical properties of lungs and air-passages. *Lancet* 1952;2:109–111.

Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottureau A, et al.; FLORALI Study Group; REVA Network. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372: 2185–2196.

Frerichs I, Hahn G, Hellige G (1999) Thoracic electrical impedance tomographic measurements during volume controlled ventilation-effects of tidal volume and positive end-expiratory pressure. *IEEE Trans Med Imag* 18:764–773.

Frerichs I, Hahn G, Schiffmann H, et al. Monitoring regional lung ventilation by functional electrical impedance tomography during assisted ventilation. *Ann NY Acad Sci* 1999; 873:493–505.

Greene KE, Peters JI: Pathophysiology of acute respiratory failure. *Clin Chest Med* 15:1–12, 1994.

Hedenstierna G (2004) Using electric impedance tomography to assess regional ventilation at the bedside. *Am J Respir Crit Care Med* 169:777–778.

Heffner JE. The story of oxygen. *Respir Care* 2013;58:18–31.

Hernández G, Vaquero C, González P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, Laborda C, Colinas L, Cuenca R, Fernandez R. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1354–1361.

Lenglet H, Sztrymf B, Leroy C, Brun P, Dreyfuss D, Ricard JD. Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy. *Respir Care* 2012;57: 1873–1878.

Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, Pesenti A. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1207–1215.

Mertens M, Tabuchi A, Meissner S, Krueger A, Schirrmann K, Kertzscher U, Pries AR, Slutsky AS, Koch E, Kuebler WM. Alveolar dynamics in acute lung injury: heterogeneous distension rather than cyclic opening and collapse. *Crit Care Med* 2009;37:2604–2611.

Möller W, Feng S, Domanski U, Franke K-J, Celik G, Bartenstein P, Becker S, Meyer G, Schmid O, Eickelberg O, et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* (1985) 2017;122: 191–197.

Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* 2010;55:408-13.

Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults: mechanisms of action and clinical implications. *Chest* 2015;148:253–261.

Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, Novack V, Loring SH. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *NEngl J Med* 2008;359: 2095–2104.

Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN et al (2004) Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 169:791–800.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

- Avaliar os efeitos fisiológicos da TAFCN em pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica.

4.1.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos da TAFCN sobre a variação da pressão esofágica durante a inspiração (ΔP_{es});
- Avaliar os efeitos da TAFCN sobre a variação da pressão transpulmonar durante a inspiração;
- Avaliar os efeitos da TAFCN sobre a variação da pressão transpulmonar durante a expiração;
- Avaliar os efeitos da TAFCN sobre as mudanças da impedância pulmonar regional e global ao final da expiração;
- Avaliar os efeitos da TAFCN sobre o produto pressão-tempo através do cálculo da integral da curva pressão esofágica sobre o tempo (produto pressão-tempo-PTP) a cada respiração e a média no minuto.

5. ARTICLE

Physiological Effects of High Flow Nasal Therapy in Patients with Acute Respiratory Failure Measured by Esophageal Catheter and Electrical Impedance Tomography: a Pilot Study

Authors:

Eder Chaves Pacheco ¹, Iuri Christmann Wawrzeniak ¹, Josué Almeida Victorino ^{1,2}, Augusto Savi ³, Glasiele Cristina Alcalá ⁴, Marcelo de Brito Amato ⁴, Fernanda Machado Balzan ³.

Institutions:

¹ Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;

² Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brazil;

³ Emergency Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;

⁴ Laboratório de Pneumologia LIM-09, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil.

Research Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Corresponding author: Eder Chaves Pacheco, ecpacheco@hcpa.edu.br, (51) 999117310 ¹

6. ABSTRACT

Rationale: High-flow nasal cannula (HFNC) can improve pulmonary function of critical nonintubated patients with acute respiratory failure (ARF). The high flows may provide a better oxygenation and lung air distribution with a better functional residual capacity.

Methods: This was a prospective crossover study in nonintubated patients with ARF with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg admitted to the intensive care unit (ICU) or emergency department (ED). We applied HFNC set at 50L/min and FiO_2 at 100% for sixty minutes compared after initial fifteen minutes with a standard nonocclusive facial mask. We divided into three moments; fifteen minutes with standard nonocclusive facial mask; thirty minutes with HFNC and sixty minutes with HFNC. Toward the end of each phase, we measured inspiratory effort and work of breathing by esophageal pressure swings (ΔPes) and pressure time product (PTP) with a esophageal catheter. The estimated changes in lung volumes and ventilation homogeneity were measured with electrical impedance tomography.

Results: Four patients were included in the study period from August, to October, 2018. Age 58 ± 18.6 years old, male 76%, SAPS 3: 64.5 ± 7.7 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 61$ (48 - 71), 100% had bilateral lung infiltrates and Murray score: 4 on the x-ray for all patients, the reason for hospitalization in the four cases was pneumonia/ARDS, a severe hypoxemic patient profile. Compared with the facial mask, Respiratory rate decrease from 35 ± 11 to 29 ± 9 , Borg dyspnea scale decrease from 6.7 ± 0.5 to 3.5 ± 1.3 , PaO_2 increase from 57 (44 - 66) to 115 (96 - 126) and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 61 (48 - 71) to 115 (96 - 126) with oxygen mask compared to HFNC sixty minutes. HFNC improved dynamic end-inspiratory transpulmonary pressure, dynamic end-expiratory transpulmonary pressure, PTP and driving transpulmonary pressure (ΔPL). These results corroborate with those found in previous studies. Lung aeration in dependent region increased 90% and at non-dependent region 42% with HFNC and tidal volume did not change. These effects suggest a decrease in lung inhomogeneity of ventilation distribution with some opening collapsed alveoli by increasing the functional residual capacity.

Conclusions: In patients with ARF, HFNC exerts multiple physiologic effects including less inspiratory effort, improved lung aeration and gas oxygenation. These benefits might underlie the consistency of HFNC therapy.

Key words: Intensive care; emergency department; high flow nasal cannula; respiratory failure.

7. Introduction

In the last decade, therapy with high flow nasal cannula (HFNC) has aroused the interest of the critical care scenario, providing an oxygen supplementation resource far above conventional methods ⁽¹⁻⁵⁾. The results of this therapy are interesting because in most cases, they were similar when compared to noninvasive ventilation, ^(2,4,6) however the difference is that the principle of action is not pressure, but flow, which requires more understanding about its effects on lung parenchyma.

Currently, we know from recent research that certain patient profiles seem to benefit more from this type of therapy, immunocompromised, with pneumonia and a clinical scenario of hypoxemic respiratory failure⁽⁷⁻¹⁰⁾. The FLORALI trial used HFNC in patients with severe hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) and the results showed a lower rate of intubation and decreased mortality, however not all the studies in this profile of patients found the same result, justifying the need to clear the physiological effects of HFNC^(10,11).

There are studies comparing the efficacy of HFNC with noninvasive ventilation in the rates of reintubation and hospital morbidity^(12,13), as well as the pre-intubation methods in critical patients⁽¹⁵⁾. Nevertheless, there is little information on the physiological effects of therapy in relation to pulmonary function and the mechanisms by which the therapy is able to decrease respiratory rate, effort, and improve gas exchange.

Based on this context, the present study intends to explore the short-term physiological effects of HFNC in patients with acute hypoxemic respiratory failure (AHRF) in critical care patients through an esophageal catheter and electrical impedance tomography to better clarify the patient's use of therapy in this patient profile.

8. Methods

8.1 Study design

This prospective crossover study received ethical approval from the Institutional Ethic Committee (CAAE: 72799517000005327) and signed informed consent was obtained from all participants. The study encompassed three moments: 1 = patient with oxygen mask for 15 minutes, 2 = patients in HFNC after 30 minutes, 3 = HFNC after 60 minutes of use, Patients were monitored during the entire study period for: changes in ventilatory effort (P_{es}); effects of HFNC on the variation of esophageal pressure during inspiration (ΔP_{es}); transpulmonary pressure variation during inspiration; regional and global pulmonary impedance changes at the end of expiration; and for pressure-time product by calculating the integral of the curve of esophageal pressure over time (product pressure-time-PTP) with each breath and the mean per minute.

8.2 Participants

This study included patients with nonintubated acute hypoxemic respiratory failure admitted to the emergency department (ED) or intensive care unit (ICU), with the following criteria: respiratory rate > 25 bpm, arterial oxygen partial pressure and inspiratory oxygen fraction ratio (P_{aO_2} / F_{iO_2}) ≤ 300 mmHg, O_2 saturation (SpO_2) 90% with $F_{iO_2} > 0.4$.

After inclusion in the study, the identification number, hospitalization date, Glasgow coma scale at hospital admission, body mass index (BMI), clinical diagnosis and SAPS III were obtained for the medical record and recorded on the data collection form.

Initially, the patient was placed in the dorsal position, with the head elevated at 70° and the modified BORG scale was applied to obtain dyspnea level and procedures adopted in the following order: esophageal catheter placement, ventilatory monitoring with electrical impedance tomography (TIE) and beginning of HFNC. The data generated were continuously recorded and later evaluated offline. Dyspnea levels were evaluated at the end of the first 15 minutes, with 30 minutes of HFNC use and 60 minutes at the end of the collection. After that, the

patient remained with only HFNC, depending on clinical recommendation.

8.3 Procedures

8.3.1 Insertion and monitoring through the esophageal catheter

The catheter balloon was inserted through the nasal cavity, using a topical anesthetic (eg, lidocaine spray), and positioned in the distal third of the esophagus to monitor esophageal pressure to determine thoracic complacency and ventilatory effort. An additional extension line and a 3-5mL syringe were required. The extension line was connected to the auxiliary port of the pressure and conditioning sensor. The catheter was marked to help identify the appropriate depth in the positioning of the balloon (lower third of the esophagus). The estimated depth for placement of the catheter was measured by the distance from the nostril to tragus from the ear to the xiphoid, or calculated using the patient's height (in cm) x 0,288. Esophageal pressure (Pes) measurements were collected continuously throughout exercise testing with an integrated data-acquisition setup. Inspiratory (Pes, insp) and expiratory (Pes, exp) Pes were evaluated as the most negative and positive values during tidal breathing. Pes were also evaluated at end-expiratory points of zero flow.

8.3.2 Monitoring with electrical impedance tomography

The TIE is a device that uses a high-frequency low-amplitude electrical current with 32 electrodes that are installed in a belt that have the correct perimeter of the transverse plane of the chest at the level of the patient's fifth and sixth intercostal space. The information measured by the electrodes is transmitted to software that generates an algorithm of values related to lung volume and capacities. An image is then shown that reproduces real-time ventilation in the pulmonary parenchyma, allowing the visualization of an image according to the regional distribution of the insufflation. The TIE data are measured by dividing the lung into four regions, left ventral, right ventral, left dorsal and right dorsal. In the present study the final expiratory volume impedance and the expiratory reserve volume variations were generated before and after of the HFNC installation, according to the flow demand of

each patient. The data was recorded using the impedance tomography monitor Enlight 1800 (Timpel, São Paulo, Brazil).

8.3.3 High Flow Nasal Cannula

The system we used was from a mechanical ventilator (Evita XL, Lübeck, Germany) with oxygen therapy software; Heated Base (MR730, Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand); Circuit with heated wire and nasal cannula (Optiflow MR850, Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand). The nasal cannula was installed in the patient with 100% FiO₂, and 50 L/min flow and a circuit heating temperature of 37 °C.

8.3.4 Sample calculation

The sample was calculated in order to detect a difference of 5 units (cmH₂O), (DP = 3.4) before and after the installation of HFNC in the esophageal pressure variation (difference between final expiratory pressure and final inspiratory pressure - ΔP_{es}) according to a study by Mauri and colleagues, assuming a type I and II error of 5 and 20%, respectively. Thus, 7 patients must be included.

8.3.5 Statistical analyses

Normal distributed variables were expressed as mean \pm SD, nonnormal ones as median (interquartile range). P value by Friedman's two-way analysis of variance by ranks (post hoc bonferroni) or by Wilcoxon signed rank test, as appropriate. The SPSS statistical package (v.24.0, Chicago, USA) was used for the statistical analyses. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

9. Results

Four patients were included in the pilot study period from August, to October, 2018. The mean age of the patients was 58 ± 18.6 years old, 75% were male, and with, SAPS 3: 64.5 ± 7.7 , The initial oxygenation index was $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 61$ (48 - 71), 100% had bilateral lung infiltrates and Murray score: $4^{(18)}$ on the x-ray for all patients, the reason for hospitalization in the four cases was pneumonia/ARDS, a severe and similar hypoxemic patient profile.

After sixty minutes when compared to the facial mask, it was found a respiratory rate decrease of 35 ± 11 to 29 ± 9 , the subjective sensation of dyspnea measured using the Borg Dyspnea Scale decreased from 6.7 ± 0.5 to 3.5 ± 1.3 , PaO_2 increased from 57 (44 - 66) to 115 (96 - 126) and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 61 (48 - 71) to 115 (96 - 126). These results suggest better oxygenation and gas exchange with high flows, probably due to the delivery of oxygen, in the case, was greater than the minute ventilation of the patient, and the ventilatory demand had been well supplemented.

HFNC improved dynamic end-inspiratory transpulmonary pressure ($p=0,039$), dynamic end-expiratory transpulmonary pressure ($p=0,039$), PTP and driving transpulmonary pressure (ΔPL) which corresponds to a decrease in inspiratory effort and work of breathing ($p=0,039$).

It was found, changes in lung aeration and distribution in lung parenchyma after the institution of HFNC. The low levels of pressure caused in the upper airways seems to exert positive pressure levels at the end of the expiration (PEEP), increasing the functional residual capacity and could be a result of the 90% increase in the dependent region and the 42% increase in the non-dependent region with HFNC. However, this pressure was not enough to change the tidal volume. These effects suggest a decrease in lung inhomogeneity of ventilation distribution with some opening collapsed alveoli by increasing the functional residual capacity.

10. Discussion

The present study showed that in patients with AHRF, HFNC improved several key physiologic parameters including oxygenation, inspiratory effort, functional residual capacity, dynamic compliance, transpulmonary pressure, and homogeneity of ventilation distribution.

During the use of HFNC, oxygenation was higher and a reduction in the patient's hypoxic drive was observed. The use of an air-entrainment mask reduces the efficiency of the deliver flow of oxygen⁽¹⁹⁻²²⁾. In contrast, the high flows at 50 L/min can provide better oxygenation and can supply the patient's minute ventilation demand. In the present study, the corollary is verified through a higher PaO₂/FiO₂ after 60 minutes with HFNC^(20,22,26).

Some previous studies in infants show a decrease in respiratory effort represented by changes in esophageal pressure swings after HFNC⁽²⁷⁾. However, we didn't find the same results with this variable in adults with ARHF, in fact, we observed this phenomenon but there are no statistics to prove this decrease. In this pilot study, we believe that it is not possible to observe the same variation because our sample size was not sufficient to reach statistical significance.

The work of breathing and inspiratory effort (PTP and driving transpulmonary pressure (Δ PL)) was significantly lower during HFNC use. According to MAURI et al, the effects of high flows in the airway may be propagated to lung parenchyma and lower levels of PEEP can provide a better functional residual capacity, which was converted into some physiological implications: the occurrence of better oxygenation through a more efficient set of FiO₂ combined with higher flows delivered and PEEP generated result in the optimization of work of breathing and ventilation-perfusion ratio⁽¹⁾.

Furthermore, some studies do not establish a relationship between the decrease in RR and lower PTPmin⁽¹⁾, they believe that the decrease in RR is related to the success of clinical treatment and not as a result of the decrease in ventilatory overload, a correlation not found in this study. Further studies are necessary to determine whether there is a relationship.

Another important point is the increase of end-expiratory lung volume (Minimo Z upper, Minimo Z lower) without Vt change. Despite the absence of statistical

significance in this pilot study, our results suggest that HFNC may prevent lung strain which could be correlated to ventilated-induced lung injury. The reduction of inhomogeneity in lung parenchyma air distribution may be a key factor in protecting the lung by helping to avoid stress and strain raisers in spontaneous breathing obtaining smaller areas of alveolar collapse at the end of expiration^(28,29).

Furthermore, with a better parenchyma capacity to distend a received flow and irradiate pressure through the airway, it is appropriate to observe a significant difference in dynamic compliance (PL_{ei} , cm H₂O, PL_{ee} , cm H₂O, ΔPL). Thus, our study shows that these physiological effects occur when the hypoxic drive was adjusted at the expense of HFNC and work of breathing was consequently lower. It is possible that the improvement of dynamic compliance is related to the decrease of the inspiratory effort, causing an unloading of the respiratory muscles^(1, 30).

Our study has several limitations. The sample size should have been larger to support our findings. The impedance tomography used was only able to show the plethysmography graphic and the image of ventilation in real time, as a result, it was impossible to determinate the flows variables (eg. time ins-exp). We assessed PTP by analyzing only the esophageal pressure tracings rather than the traditional PTPes which include the chest wall static recoil pressure-time curve. However, V_t measured with the TIE did not significantly change throughout the three phases, therefore there the probability that no difference in the measured values of PTP would be found is low. Finally, the set FiO_2 in lower airways could not be measured and it would have been important during mask phase with entrained room air. It is a single center study. Therefore, it is important to have a larger sample size in the future to support our results.

11. Conclusions

In patients with ARF, HFNC exerts multiple physiologic effects including less inspiratory effort, improved lung aeration and gas oxygenation. These benefits might underlie the consistency of HFNC therapy.

12. REFERENCES

1. Ischaki E, Pantazopoulos I, Zakyntinos S. Nasal high flow therapy: A novel treatment rather than a more expensive oxygen device. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145).
2. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects. *Respir Care* 2015; 60(10): 1369-76.
3. Drake MG. High-flow nasal cannula oxygen in adults: An evidence-based assessment. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(2):145–55.
1. Papazian L, Corley A, Hess D, Fraser JF, Frat JP, Guitton C, Jaber S, Maggiore SM, Nava S, Rello J, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 2016;42:1336–1349.
2. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD006405.
3. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respir Care* 2016;61:529–541.
4. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, Montini L, De Gaetano A, Navalesi P, Antonelli M. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation: effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:282–288.
5. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottreau A, et al.; FLORALI Study Group; REVA Network. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372: 2185–2196.
6. St ´ephan F, Barrucand B, Petit P, R ´ezaiguia-Delclaux S, M ´edard A, Delannoy B, Cosserant B, Flicoteaux G, Imbert A, Pilorge C, et al.; BiPOP Study Group. High-flow nasal oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313:2331–2339.
7. Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, Laborda C, Colinas L, Cuenca R, Fernandez R. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1354–1361.

8. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults: mechanisms of action and clinical implications. *Chest* 2015;148:253–261.
9. Lenglet H, Sztrymf B, Leroy C, Brun P, Dreyfuss D, Ricard JD. Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy. *Respir Care* 2012;57: 1873–1878.
10. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth HJ, Wirtz H. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2013;85: 319–325.
11. Pham TM, O'Malley L, Mayfield S, Martin S, Schibler A. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50:713–720.
12. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016;71: 759–761.
13. Babcock MA, Pegelow DF, Harms CA, Dempsey JA. Effects of respiratory muscle unloading on exercise-induced diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* (1985) 2002;93:201–206.
14. Bellani G, Guerra L, Musch G, Zanella A, Patroniti N, Mauri T, Messa C, Pesenti A. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1193–1199.
15. Mauri T, Eronia N, Grasselli G, Tagliabue P, Rona R, Suriano G, Bellani G, Pesenti A. Mechanisms underlying relief of dyspnea by high flow nasal cannula in acute respiratory failure patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:A1181.
16. Mojoli F, Chiumello D, Pozzi M, Algieri I, Bianzina S, Luoni S, Volta CA, Braschi A, Brochard L. Esophageal pressure measurements under different conditions of intrathoracic pressure: an in vitro study of second generation balloon catheters. *Minerva Anesthesiol* 2015;81: 855–864.
17. Mojoli F, Iotti GA, Torriglia F, Pozzi M, Volta CA, Bianzina S, Braschi A, Brochard L. In vivo calibration of esophageal pressure in the mechanically ventilated patient makes measurements reliable. *Crit Care* 2016;20:98.
18. Mauri T, Eronia N, Abbruzzese C, Marcolin R, Coppadoro A, Spadaro S,

- Patroniti N, Bellani G, Pesenti A. Effects of sigh on regional lung strain and ventilation heterogeneity in acute respiratory failure patients undergoing assisted mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2015;43:1823–1831.
19. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G. Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects. *Respir Care* 2015;60:1369–1376.
 20. Schwabbauer N, Berg B, Blumenstock G, Haap M, Hetzel J, Riessen R. Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). *BMC Anesthesiol* 2014;14:66.
 21. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, Rittayamai N, Mojoli F, Chiumello D, Piquilloud L, Grasso S, et al.; PLeUral pressure working Group (PLUG—Acute Respiratory Failure section of the European Society of Intensive Care Medicine). Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med* 2016;42: 1360–1373.
 22. Parke RL, McGuinness SP. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care* 2013; 58:1621–1624.
 23. Wexler HR, Lok P. A simple formula for adjusting arterial carbon dioxide tension. *Can Anaesth Soc J* 1981;28:370–372.
 24. Zhao Z, Pulletz S, Frerichs I, Müller-Lisse U, Müller K. The EIT-based global inhomogeneity index is highly correlated with regional lung opening in patients with acute respiratory distress syndrome. *BMC Res Notes* 2014;7:82.
 25. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, Brioni M, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:149–158.
 26. Mertens M, Tabuchi A, Meissner S, Krueger A, Schirrmann K, Kertzscher U, Pries AR, Slutsky AS, Koch E, Kuebler WM. Alveolar dynamics in acute lung injury: heterogeneous distension rather than cyclic opening and collapse. *Crit Care Med* 2009;37:2604–2611.
 27. Bodenstein M, Boehme S, Bierschock S, Vogt A, David M, Markstaller K. Determination of respiratory gas flow by electrical impedance tomography in an animal model of mechanical ventilation. *BMC Pulm Med* 2014;14:73.

28. Barnard PA, Levine S. Critique on application of diaphragmatic time tension index to spontaneously breathing humans. *J Appl Physiol* (1985) 1986;60:1067–1072.
29. Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, Hart JJ, Lawrysh R, Stahl GE, Pyon KH. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *J Perinatol* 2006;26:476–480.
30. Pesenti A, Rossi N, Calori A, Foti G, Rossi GP. Effects of short-term oxygenation changes on acute lung injury patients undergoing pressure support ventilation. *Chest* 1993;103:1185–1189.
31. American Thoracic Society/European Respiratory Society, 2002. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 518–624.
32. Tobin, M.J., 1997. Monitoring respiratory mechanics in spontaneously breathing patients. In: Tobin, M.J. (Ed.), *Principles and Practice of Intensive Care Monitoring*. McGraw-Hill, New York, pp. 617-654.
33. Murray JE, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:720-3.
34. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–381.

13. APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE: 72799517000005327

Título do Projeto: Terapia de alto fluxo por cânula nasal em adultos com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica: Os efeitos fisiológicos em pacientes críticos.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é verificar o impacto da colocação de um cateter nasal (terapia de alto fluxo por cânula nasal) na quantidade de ar que é movimentado pelo paciente durante a respiração. Esta pesquisa está sendo realizada no Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

Durante o período em que apresentar a queixa de falta e estiver recebendo suporte ventilatório (ajuda para respirar) será instalado um fino cateter que será introduzido pelo nariz e ficará na extremidade do esôfago para monitorização da força que o participante faz para respirar. O cateter será lubrificado com anestésico local (lidocaína) e todo o processo será lento, com manobras muito delicadas e sem forçar qualquer obstáculo. Será solicitado a você que respire normalmente e, ao sentir o cateter na garganta, faça movimentos em sequência para engolir. A partir do momento que o cateter estiver na posição correta, este aparelho começará a medir a força que o paciente faz para respirar. Essas informações são transmitidas para um computador. Além disso, será colocada uma cinta com eletrodos na altura do peito para mostrar imagens do ar que entra nos pulmões. Após o final da análise, o cateter será retirado cuidadosamente. Esse procedimento terá duração de dez minutos. Caso você autorize, será acessado o seu prontuário para coleta de informações de dados demográficos e suas condições de internação.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são desconforto nasal ao colocar o aparelho e o ato de engolir repetidas vezes. Caso se sinta muito desconfortável, a introdução será interrompida. Podem existir algumas complicações pela introdução do cateter que são muito raras (0,2% dos casos), e incluem diminuição na oxigenação sanguínea e alterações no ritmo de batimento do coração (bradicardia ou taquicardia) e na pressão arterial sistêmica (hipotensão ou hipertensão). Esses efeitos colaterais serão monitorados constantemente com o uso de monitor de oxigenação sanguínea e de frequência cardíaca e respiratória, com presença de equipe habilitada para o tratamento imediato de qualquer uma dessas complicações.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são relacionados ao maior conforto respiratório. Além disso, essa pesquisa contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é

obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Fernanda Machado Balzan, pelo telefone (51) 33598040, com o pesquisador Eder Chaves Pacheco, pelo telefone (51) 33598040 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

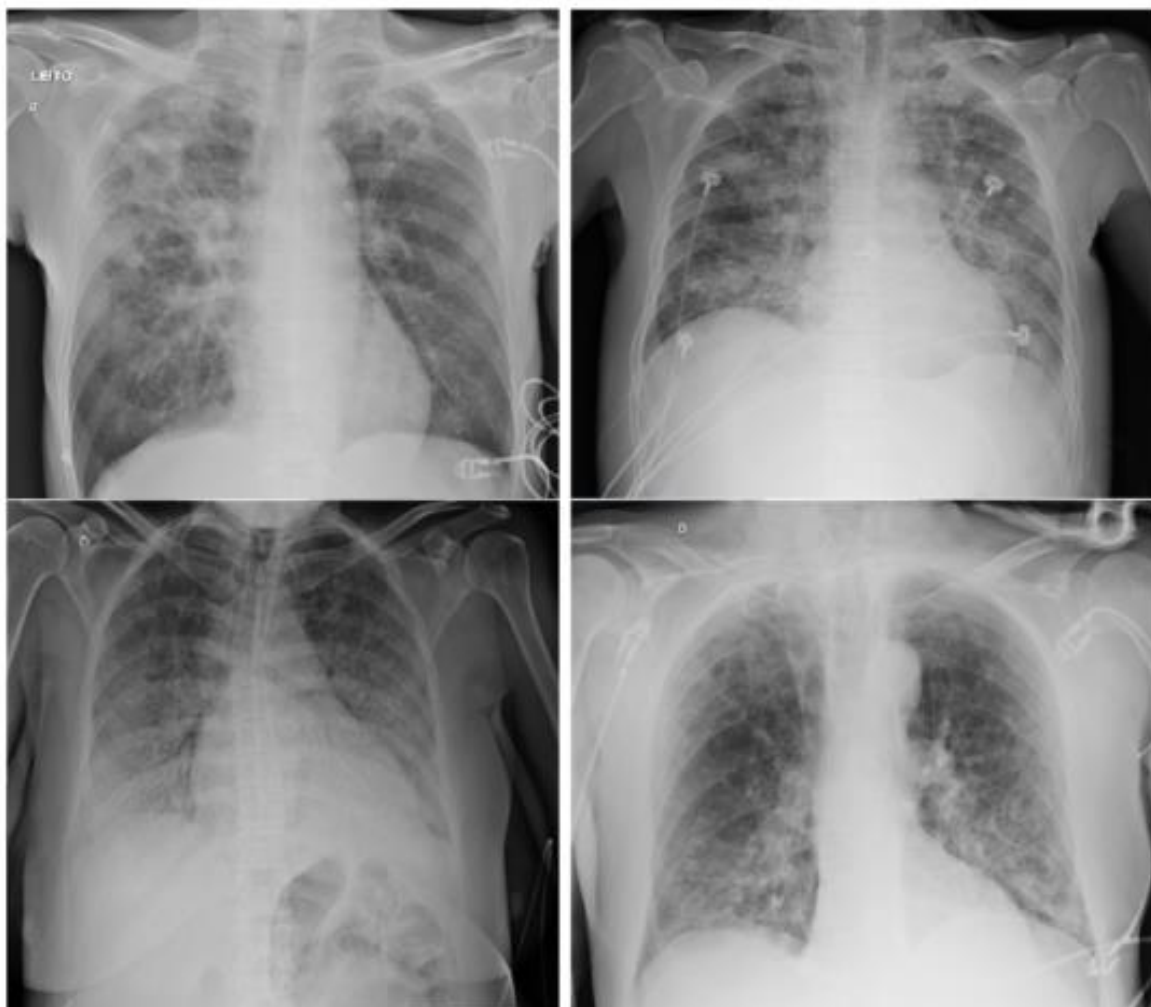
Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

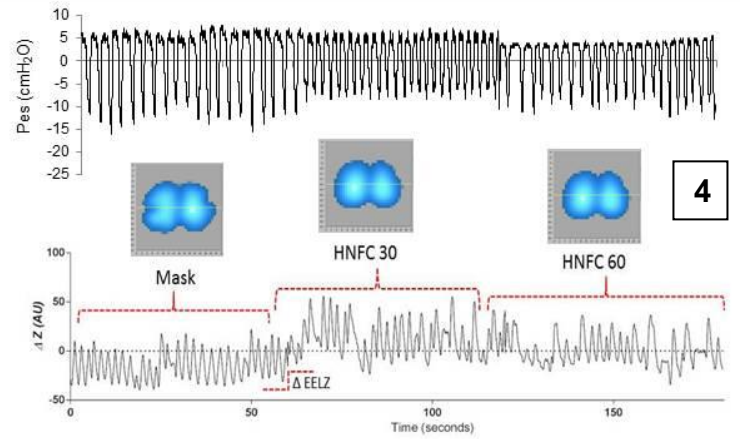
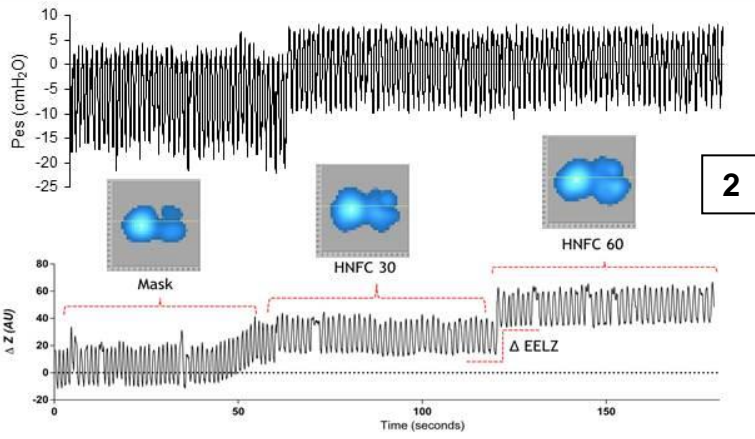
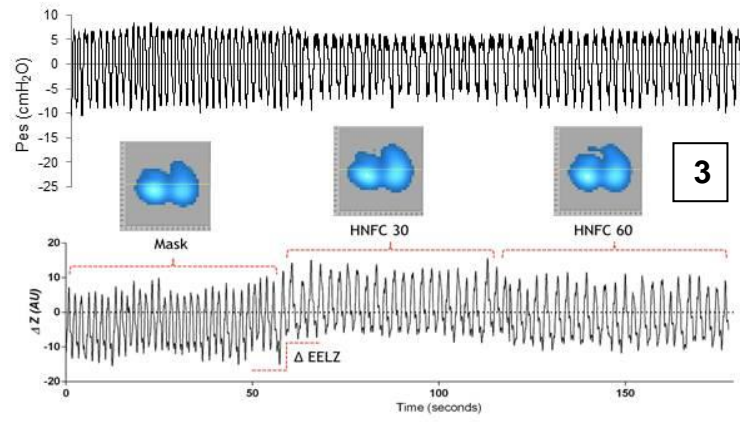
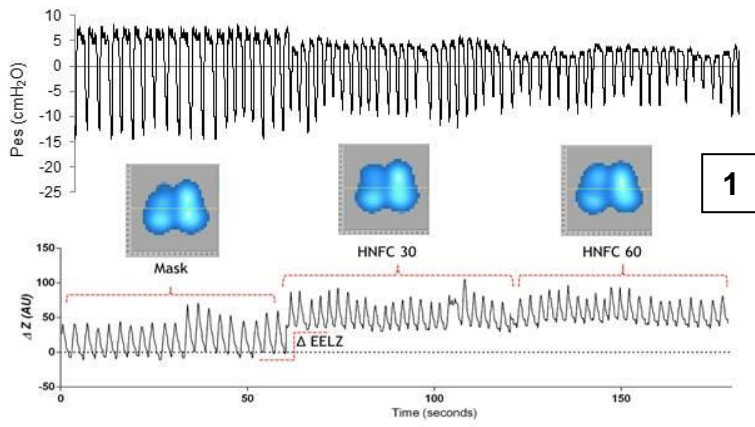
Local e Data: _____

Figure 1. X-ray for all participants.



All participants presented Murray score 4 on the x-ray at admission, indicated lung infiltrates in all pulmonary quadrants (superior left, inferior left, superior right, inferior right) which is consistent with the diagnosis of ARDS.

Figure 2. Individual Plethysmography and Respiratory Effort.



HFNC = high-flow nasal cannula; Mask = Oxygen mask; ΔZ (AU) = Delta Z; Esophageal pressure = Pes; Numbers in square = patients corresponding to baseline characteristics table.

Table 1. Patients baseline characteristics.

Participants (N)	Sex	Age (Years)	Weight (Kg)	BMI (kg/m ²)	Comorbidities
1	M	44	79	25,6	DM
2	F	41	58	23,4	SAH
3	M	70	65	24,7	SAH, DM
4	M	77	70	24,9	DM
Mean ± SD	-	58 ± 18	61,5 ± 6,7	24 ± 1,2	

DM = Diabetes Mellitus; SAH = Systemic arterial hypertension.

Table 2. Effects of HFNC on Work of Breathing and Ventilation Distribution.

Variable	Oxygen Facial Mask	HFNC 30'	HFNC 60'
ΔP_{es} , cm H ₂ O	15.4 ± 3.0	12.2 ± 2.2	12.9 ± 2.5
PL _{ei} , cm H ₂ O	-9.4 ± 2.0	-4.9 ± 1.3*	-5.2 ± 1.4
PL _{ee} , cm H ₂ O	-6.0 ± 1.3	-2.3 ± 1.2*	-2.7 ± 1.6
PTP _{min} , cmH ₂ O x s/min	344.9 ± 127.1	224.2 ± 109.6*	242.3 ± 90.3
ΔPL , cm H ₂ O	3.6 ± 1.5	2.6 ± 1.2*	2.5 ± 1.7 [‡]
ΔZ (AU) upper	9.77 ± 9.89	8.27 ± 6.78	7.64 ± 4.46
ΔZ (AU) lower	16.77 ± 7.05	15.96 ± 6.66	15.82 ± 4.42
Minimo Z upper	-0.044 ± 0.01	-0.041 ± 0.03	-0.025 ± 0.03
Minimo Z lower	-0.024 ± 0.009	0.031 ± 0.08	0.047 ± 0.09

HFNC = high-flow nasal cannula; ΔP_{es} = inspiratory esophageal pressure swing; PL_{ei} = dynamic end-inspiratory transpulmonary pressure; PL_{ee} = dynamic end expiratory transpulmonary pressure; PTP_{min} = pressure time product per minute; RR = respiratory rate. ΔPL = driving transpulmonary pressure; ΔZ (AU) = Delta Z. Normally distributed variables are expressed as mean ± SD, nonnormal ones as median (interquartile range). *P <0.05 Mask vs HFNC 30' ; [‡]P <0.05 Mask vs HFNC 60'. P value by Friedman's two-way analysis of variance by ranks (post hoc bonferroni) or by Wilcoxon signed rank test, as appropriate.

Figure 3. Flowchart collection data.

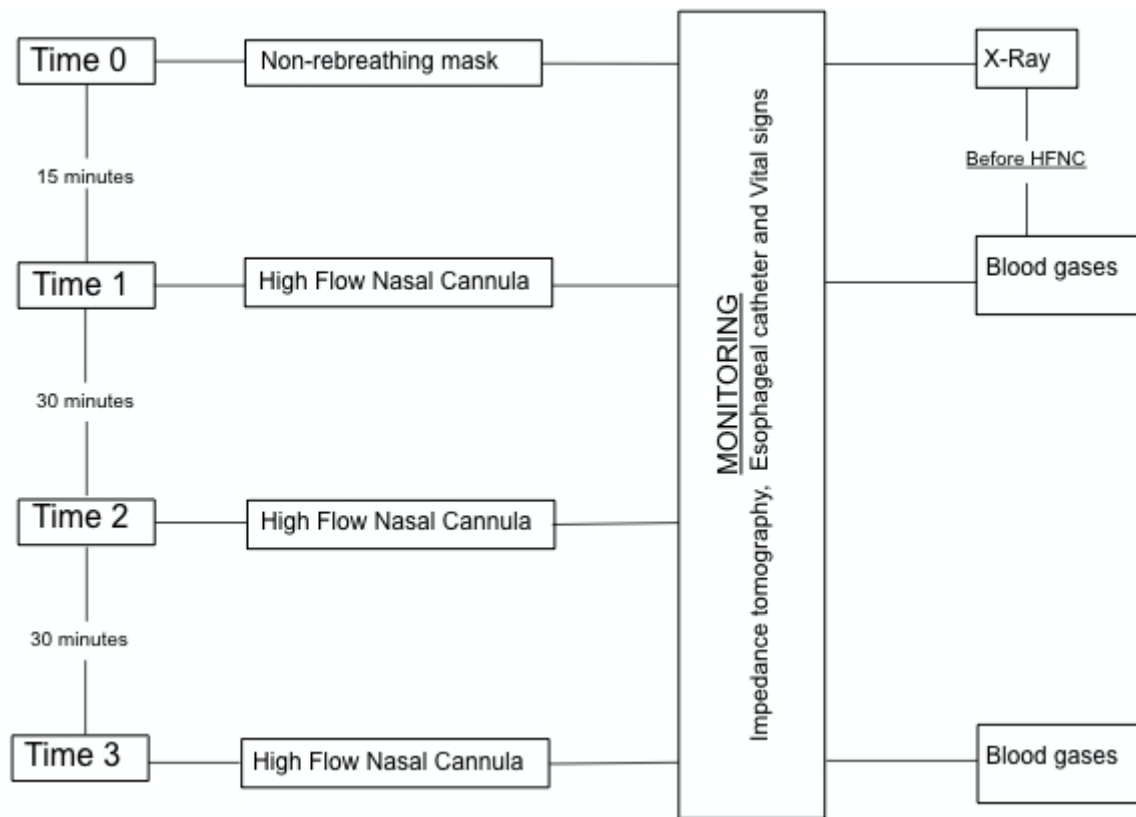


Figure 4. Flowchart of participants in study.

