

Martin Dres^{1,2}, Alexandre Demoule^{1,2}

O que todo intensivista deve saber sobre oxigenoterapia nasal de alto fluxo em pacientes críticos

What every intensivist should know about using high-flow nasal oxygen for critically ill patients

1. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, UMRS1158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris, France.

2. AP-HP, Service de Pneumologie et Réanimation Médicale, Département "R3S", Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Paris, France.

Conflitos de interesse: Alexandre Demoule assinou contratos de pesquisa com a Covidien, Maquet e Philips; também recebeu verbas pessoais da Covidien, MSD e Maquet. Martin Dres recebeu verbas pessoais da Pulsion Medical System e Astra Zeneca.

Submetido em 3 de março de 2017

Aceito em 27 de março de 2017

Autor correspondente:

Alexandre Demoule
Service de Pneumologie et Réanimation Médicale
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
47-83 Boulevard de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13
France
E-mail: alexandre.demoule@aphp.fr

Editor responsável: Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20170060

Introdução

As formas mais convencionais de administração de oxigênio dependem de máscaras faciais ou cânulas e dispositivos nasais. No entanto, o uso destes métodos é limitado por algumas desvantagens, que incluem a necessidade de um fluxo de oxigênio superior a 15L/minuto no caso de hipoxemia grave ou diluição do oxigênio administrado por conta do ar ambiente nos casos de elevado fluxo inspiratório. Uma alternativa à oxigenoterapia convencional vem recebendo crescente atenção: trata-se do uso de alto fluxo nasal de oxigênio aquecido e umidificado, conhecido como oxigenoterapia nasal de alto fluxo (ONAF), técnica que pode fornecer oxigênio aquecido e umidificado com uma fração inspirada de oxigênio (FiO_2) controlada e fluxo médio máximo de 60L/minuto por intermédio de uma cânula nasal. Nesta última década, o uso da ONAF tem sido considerado para pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA) hipoxêmica recorrente. Relatos recentes sugerem que a ONAF pode também ser utilizada para intubação segura e para prevenção de IRA após a extubação.

A presente revisão visa fornecer aos médicos as informações mais recentes a respeito da ONAF, assim como discutir os benefícios e os riscos em suas indicações mais comuns.

Como funciona a oxigenoterapia nasal de alto fluxo?

Em termos fisiológicos, a ONAF melhora a FiO_2 , lava e reduz o espaço morto, gera pressão positiva expiratória final (PEEP) e proporciona maior conforto do que obtido com oxigênio frio e seco.

Os pacientes com IRA têm elevadas taxas de fluxo inspiratório que variam entre 30 e 120L/minuto. Este fluxo comumente excede o fluxo máximo de 15L/minuto, que os dispositivos usuais fornecem. Subsequentemente, o ar ambiente dilui o oxigênio, o que, por sua vez, diminui a FiO_2 . Por fornecer até 100% de oxigênio com um fluxo máximo de 60L/minuto, a ONAF minimiza a diluição pelo ar ambiente e, subsequentemente, aumenta a FiO_2 .

Um elevado fluxo de ar administrado diretamente à nasofaringe melhora a depuração de dióxido de carbono, por lavar o dióxido de carbono expirado das vias aéreas superiores.⁽¹⁾ Subsequentemente, diminui-se o espaço morto atribuível à lavagem do volume, melhorando a ventilação alveolar.⁽²⁾ A diminuição do espaço morto contribui para a diminuição observada, tanto na frequência respiratória quanto no trabalho respiratório.⁽³⁾

O uso da ONAF gera um nível variável de PEEP.⁽⁴⁻⁶⁾ Em voluntários saudáveis tratados com ONAF com a boca fechada e fluxo de 60L/minuto, o nível de PEEP medido foi de até 7cmH₂O.⁽⁶⁾ No entanto, este nível de PEEP pode facilmente diminuir, assim que a boca é aberta. Cada 10L/minuto de aumento no fluxo incrementa a pressão média nas vias aéreas em 0,69cmH₂O quando o indivíduo respira com a boca fechada, e em 0,35cmH₂O quando respira com a boca aberta.⁽⁵⁾

Mais ainda, a ONAF fornece um fluxo aquecido e umidificado, o que proporciona mais conforto do que o ar seco.⁽⁷⁾ A ONAF também aumenta o conteúdo de água no muco, facilitando a remoção de secreções, e evitando o ressecamento e a consequente lesão do epitélio. Finalmente, em comparação com outros dispositivos, como a ventilação não invasiva (VNI), a tolerabilidade da ONAF pode ser mais elevada porque sua interface, tão simples quanto um cateter nasal, possibilita ao paciente falar, comer e beber.

Que benefícios podem ser esperados da oxigenoterapia nasal de alto fluxo?

Os benefícios esperados da ONAF dependem de sua indicação e do dispositivo em relação ao qual se compara a ONAF (Tabela 1). Até o momento, o uso da ONAF foi sugerido em diversas indicações, porém poucas delas foram avaliadas rigorosamente (Tabela 2). As duas indicações primárias, em termos de nível de evidência, são: (1) prevenir a intubação em pacientes com IRA hipoxêmica recorrente; e (2) prevenir a IRA após extubação e a subsequente reintubação na unidade de terapia intensiva (UTI) clínica ou após cirurgia. Outras importantes indicações nas quais a ONAF foi investigada, porém ainda não tem evidências

claras de benefício clínico são: pré-oxigenação antes da intubação de pacientes gravemente hipoxêmicos, IRA hipoxêmica recorrente em pacientes imunocomprometidos e oxigenação para assegurar broncoscopia flexível segura.

Na insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, a oxigenoterapia nasal de alto fluxo pode produzir menores taxas de intubação do que a oxigenoterapia padrão e a ventilação não invasiva nos pacientes com hipoxemia mais grave

O maior estudo conhecido sobre ONAF em pacientes com IRA hipoxêmica foi recentemente conduzido por Frat et al.⁽⁸⁾ Trata-se de um estudo randomizado e controlado, que incluiu pacientes com IRA hipoxêmica e uma proporção de pressão parcial de oxigênio arterial para fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂) de 300mmHg ou menos, principalmente em casos decorrentes de pneumonia. Os pacientes foram designados para receber ONAF, oxigenoterapia padrão fornecida por máscara facial ou VNI. O desfecho primário foi a proporção de intubações endotraqueais, que resultou similar entre os três grupos (38% no grupo ONAF, 47% no grupo com oxigenoterapia convencional e 50% no grupo com VNI). No entanto, em análise *post hoc* restrita aos pacientes com hipoxemia inicial grave (definida por PaO₂/FiO₂ ≤ 200mmHg), a taxa de intubações foi significativamente mais baixa nos pacientes que receberam oxigenoterapia de alto fluxo do que nos outros dois grupos. Mais ainda, a mortalidade, que foi o desfecho secundário, foi significativamente mais baixa no grupo ONAF do que nos outros dois grupos. Embora estes resultados sejam promissores, precisam ser confirmados por outros estudos antes que se recomende o uso sistemático de ONAF em pacientes com IRA e hipoxemia grave.

Tabela 1 - Quando a oxigenoterapia nasal de alto fluxo pode ou não pode ser utilizada

A ONAF pode ser utilizada com alguns benefícios	Insuficiência respiratória aguda hipoxêmica sem falência de órgão extrapulmonar Após extubação em pacientes em baixo risco Em pacientes com ordem de não intubar
A ONAF pode ser utilizada sem benefícios claros	Após extubação no pós-operatório de cirurgia cardiotorácica Com broncoscopia flexível
A ONAF não pode ser utilizada	Em IRA hipoxêmica com critérios para intubação Em IRA hipoxêmica com falência de órgão extrapulmonar
Situações nas quais o uso de ONAF necessita de melhor esclarecimento	Exacerbação aguda de DPOC Pacientes imunocomprometidos com IRA Pré-oxigenação para intubação de pacientes hipoxêmicos Após extubação em pacientes cirúrgicos

ONAF - oxigenoterapia nasal de alto fluxo; IRA - insuficiência respiratória aguda; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tabela 2 - Estudos que investigaram oxigenoterapia nasal com alto fluxo em diversas situações de terapia intensiva

Estudos	Delimitação	Pacientes	ONAF comparada com	Parâmetro primário	Resultados
IRA hipoxêmica					
Frat et al. ⁽⁸⁾	RCT	310 UTI clínicas	VNI e oxigenação padrão	Intubação	Similar, porém com taxas mais baixas no grupo com PaO ₂ /FIO ₂ < 200mmHg
Pós-operatório					
Stéphan et al. ⁽¹⁶⁾	RCT	830 cirurgias cardiotorácicas	VNI após extubação	Falha do tratamento	Não inferioridade
Futier et al. ⁽¹⁷⁾	RCT	220 cirurgias abdominais de grande porte	Oxigenoterapia padrão	Hipoxemia	Sem diferenças
Pré-intubação					
Miguel-Montanes et al. ⁽²⁰⁾	Antes-depois	101 UTI clínicas	Máscara facial com bolsa de reserva	Menor SpO ₂ durante a intubação	Elevada SpO ₂ com ONAF
Semler et al. ⁽²³⁾	Aberto	150 UTI clínicas	Tratamento usual	SpO ₂ mais baixo durante intubação	Sem diferenças
Vourc'h et al. ⁽²¹⁾	RCT	124 UTI clínicas	Máscara facial de oxigênio	SpO ₂ mais baixa durante a intubação	Sem diferenças
Jaber et al. ⁽²²⁾	RCT	49 UTI clínicas	ONAF + VNI <i>versus</i> VNI apenas	SpO ₂ mais baixa durante a intubação	SpO ₂ mais alta com ONAF + VNI
Pós-extubação					
Maggiore et al. ⁽¹⁰⁾	RCT	105 UTI clínicas	Máscara de Venturi	Proporção PaO ₂ /FIO ₂	Mais alta com ONAF
Hernández et al. ⁽¹¹⁾	RCT	527 casos de UTI clínica com baixo risco de IRA após extubação	Máscara de Venturi	Reintubação	Mais baixa com ONAF
Hernández et al. ⁽¹²⁾	RCT	604 casos de UTI clínica com baixo risco de IRA após extubação	VNI	Reintubação	Sem diferenças
Imunocomprometidos					
Lemiale et al. ⁽¹⁸⁾	RCT	100 UTI clínicas	Oxigenação padrão	Necessidade de VNI e/ou intubação	Sem diferenças
Frat et al. ⁽¹⁹⁾	RCT	82 UTI clínicas	VNI e oxigenoterapia padrão	Taxa de intubação	Mais baixa com ONAF

ONAF - oxigenoterapia nasal de alto fluxo; RCT - estudo controlado; UTI - unidade de terapia intensiva; VNI - ventilação não invasiva; PaO₂/FIO₂ - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; IRA - insuficiência respiratória aguda; SpO₂ - nível de saturação de oxigênio.

A oxigenoterapia nasal de alto fluxo é uma abordagem promissora para prevenir a reintubação, mas deve ser utilizada com cuidado em pacientes de alto risco

O período após a extubação é uma fase perigosa para os pacientes de UTI, e a IRA, após uma extubação planejada, associa-se com mortalidade acentuadamente elevada.⁽⁹⁾ Nestas condições, a IRA está relacionada a muitos fatores, como excesso de secreções, exaustão progressiva, fraqueza dos músculos respiratórios, aspiração ou sobrecarga de fluidos. Um primeiro estudo aberto que comparou ONAF com o uso de máscara de Venturi por 48 horas após a extubação em pacientes com hipoxemia, mas não com IRA, levou a relatos de maior conforto, menos dessaturações, melhor tolerância da interface e menor taxa de

reintubações com o uso de ONAF.⁽¹⁰⁾ Em pacientes com baixo risco, a ONAF, aplicada por 24 horas após a extubação em comparação com a máscara de Venturi, associou-se com redução significativa na necessidade de reintubar.⁽¹¹⁾ Em pacientes com alto risco, a ONAF, em comparação à VNI, foi não inferior à VNI para prevenir reintubação e IRA pós-extubação.⁽¹²⁾

A oxigenoterapia nasal de alto fluxo é uma alternativa valiosa à ventilação não invasiva para prevenir insuficiência respiratória aguda em condições após cirurgia

A hipoxemia frequentemente ocorre logo após cirurgias de grande porte,^(13,14) e as complicações respiratórias constituem-se na segunda causa mais frequente de

complicações após estes procedimentos.⁽¹⁵⁾ Em pacientes submetidos à cirurgia cardiotorácica, a VNI demonstrou prevenir a ocorrência de IRA pós-operatória. Estudo randomizado multicêntrico e controlado comparou a ONAF com a VNI para tratar a IRA após extubação ou prevenir a ocorrência de IRA em pacientes considerados em risco.⁽¹⁶⁾ O uso de oxigenoterapia nasal de alto fluxo foi não inferior ao da VNI, com taxa similar de sucesso terapêutico. A mortalidade na UTI foi similar entre ambos os grupos. Um segundo grande estudo, randomizado e controlado, comparou a ONAF com oxigenoterapia padrão em pacientes submetidos à cirurgia abdominal eletiva de grande porte e considerados em risco moderado a alto de complicações pulmonares no pós-operatório.⁽¹⁷⁾ A ocorrência de hipoxemia pós-operatória 1 hora após a extubação, de complicações pulmonares e o tempo de permanência no hospital, foram similares entre os dois grupos.

O benefício da ONAF em condições pós-operatórias é inequívoco. Futuros estudos devem buscar identificar o subgrupo de pacientes que são os melhores candidatos a obter benefício da ONAF.

Outras situações nas quais a oxigenoterapia nasal de alto fluxo pode ser benéfica, porém necessitam de mais investigação

A oxigenoterapia nasal de alto fluxo foi proposta como alternativa à VNI para prevenção de intubação na IRA hipoxêmica recorrente em pacientes imunocomprometidos. Até aqui, duas análises *post hoc* de grandes estudos multicêntricos, randomizados e controlados, foram publicadas e apresentaram resultados conflitantes.^(18,19)

Foi também proposto o uso de oxigenoterapia nasal de alto fluxo como alternativa à VNI para prevenir desaturação importante durante intubação endotraqueal em pacientes com IRA hipoxêmica grave. Em razão da heterogeneidade da população, os resultados destes estudos são conflitantes,⁽²⁰⁻²³⁾ de forma que são necessários mais estudos tendo como alvo populações mais homogêneas.

Finalmente, a ONAF pode ser útil para proporcionar oxigenação adequada e conforto para pacientes em final de vida e com ordem de não intubação,⁽²⁴⁾ porém ainda são necessários mais estudos.

Quais as precauções recomendadas para usar oxigenoterapia nasal de alto fluxo?

Os médicos devem estar conscientes dos potenciais efeitos danosos da ONAF. Primeiramente, a ONAF pode mascarar a piora do paciente e, conseqüentemente, retardar a intubação, o que pode ser perigoso. Como foi recentemente relatado em estudo observacional em pacientes com IRA recorrente tratados com ONAF, os pacientes intubados após mais de 48 horas de tratamento tiveram mortalidade mais elevada do que os que foram intubados dentro das primeiras 48 horas.⁽²⁵⁾ Em pacientes com IRA hipoxêmica recorrente, a ONAF preserva a respiração espontânea, permitindo pressão intratorácica altamente negativa. Assim a ONAF pode, teoricamente, contribuir para lesão pulmonar em pacientes respirando com altos volumes *drive* e corrente.⁽²⁶⁾ Diferentemente da VNI, não há disponibilidade de monitoramento de pressões ou volumes para os pacientes respirando com ONAF.

Os médicos que desejam utilizar ONAF em pacientes de UTI devem implantar a técnica em suas unidades com cautela e de maneira progressiva, como acontece com qualquer novo tratamento. A identificação dos pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem da ONAF é um desafio.

Conclusão

Nestes últimos anos, um número cada vez maior de estudos sugere que existe potencial benefício do uso de oxigenoterapia nasal de alto fluxo para prevenir intubação ou reintubação em pacientes de unidade de terapia intensiva admitidos por insuficiência respiratória aguda recorrente ou sob ventilação mecânica para cirurgia. Embora a oxigenoterapia nasal de alto fluxo pareça ser uma terapia promissora na unidade de terapia intensiva, são necessários estudos adicionais para definir de forma mais precisa os subgrupos de pacientes com maior chance de se beneficiarem do uso da oxigenoterapia nasal de alto fluxo. Os médicos que desejam utilizar a oxigenoterapia nasal de alto fluxo devem saber que ela pode ter efeitos deletérios, especialmente quando não usada adequadamente. Assim como ocorre com qualquer nova terapia, os médicos devem aprender como utilizar e implantar o uso de oxigenoterapia nasal de alto fluxo de forma progressiva e cuidadosa.

REFERÊNCIAS

- Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med.* 2009;103(10):1400-5.
- 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(8):759-61.
- Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care.* 2010;55(4):408-13.
- Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth.* 2009;103(6):886-90.
- Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care.* 2011;56(8):1151-5.
- Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care.* 2007;20(4):126-31.
- Cuquemelle E, Pham T, Papon JF, Louis B, Danin PE, Brochard L. Heated and humidified high-flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure. *Respir Care.* 2012;57(10):1571-7.
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottreau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herblant A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Béduneau G, Deléage-Métréau C, Richard JC, Brochard L, Robert R; FLORALI Study Group; REVA Network. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2185-96.
- Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2612-8.
- Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, et al. 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(3):282-8.
- Hernández G, Vaquero C, González P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(13):1354-61.
- Hernández G, Vaquero C, Colinas L, Cuenca R, González P, Canabal A, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs noninvasive ventilation on reintubation and postextubation respiratory failure in high-risk patients: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(15):1565-74.
- Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg.* 2000;232(2):242-53.
- Lawrence VA, Dhanda R, Hilsenbeck SG, Page CP. Risk of pulmonary complications after elective abdominal surgery. *Chest.* 1996;110(3):744-50.
- Serpa Neto A, Hemmes SNT, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, Hollmann MW, Jaber S, Kozian A, Licker M, Lin WQ, Moine P, Scavonetto F, Schilling T, Selmo G, Severgnini P, Sprung J, Treschan T, Unzueta C1, Weingarten TN, Wolthuis EK, Wrigge H, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ; PROVE Network investigators. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2014;2(12):1007-15.
- Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, Cosserant B, Flicoteaux G, Imbert A, Pilorge C, Bérard L; 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(23):2331-9.
- Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T, Khoy-Ear L, Rozencwajg S, Delay JM, Verzilli D, Dupuis J, Chanques G, Bazin JE, Constantin JM1, Pereira B, Jaber S; OPERA study investigators. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1888-98.
- Lemiale V, Mokart D, Mayaux J, Lambert J, Rabbat A, Demoule A, et al. The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure: a multicenter randomized trial. *Crit Care.* 2015;19:380.
- Frat JP, Ragot S, Girault C, Perbet S, Prat G, Boulain T, Demoule A, Ricard JD, Coudroy R, Robert R, Mercat A, Brochard L, Thille AW; REVA network. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: post hoc analysis of a randomized trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):646-52.
- Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, Bertrand F, Gaudry S, Rafat C, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Crit Care Med.* 2015;43(3):574-83.
- Vourc'h M, Asfar P, Volteau C, Bachoumas K, Clavieras N, Egretreau PY, et al. High-flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: a randomized controlled clinical trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1538-48.
- Jaber S, Monnin M, Girard M, Conseil M, Cisse M, Carr J, et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1877-87.
- Semler MW, Janz DR, Lentz RJ, Matthews DT, Norman BC, Assad TR, Keriwala RD, Ferrell BA, Noto MJ, McKown AC, Kocurek EG, Warren MA, Huerta LE, Rice TW; FELLOW Investigators; Pragmatic Critical Care Research Group. Randomized trial of apnoeic oxygenation during endotracheal intubation of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):273-80.
- Peters SG, Holets SR, Gay PC. High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. *Respir Care.* 2013;58(4):597-600.
- Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):623-32.
- Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):438-42.