

ELMOCPAP E A TERAPIA DE ALTO FLUXO DE OXIGÊNIO EM PACIENTES COM COINFEÇÃO HIV/COVID-19: RELATO DE CASOS

CASOELMOCPAP AND HIGH OXYGEN FLOW THERAPY IN PATIENTS WITH HIV/COVID-19 COINFECTION: CASE REPORT

ELMOCPAP Y LA TERAPIA DE ALTO FLUJO DE OXÍGENO EN PACIENTES CON COINFECCIÓN POR VIH/COVID-19: REPORTE DE CASOS

RESUMO

O objetivo deste estudo foi relatar dois casos de pacientes com coinfeção HIV/COVID-19 que utilizaram o ELMOcpap e a Terapia de Alto Fluxo no tratamento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Os relatos de casos ocorreram por meio da coleta de dados em prontuários. Dados clínicos, epidemiológicos e a performance dos efeitos da terapia combinada foram coletados. Os pacientes que utilizaram a terapia de ventilação mecânica não invasiva (VMNI) evoluíram com melhora da hipoxemia e dos parâmetros ventilatórios nas primeiras 24 horas de tratamento. Este é o primeiro relato de dois pacientes coinfectados por COVID-19 e HIV no Brasil, que tiveram êxito no uso da terapia ELMOcpap e TAF. Portanto, terapias combinadas de VMNI são importantes para o manejo da SRAG e podem contribuir para um menor tempo de internação hospitalar, bem como prevenir complicações do uso da ventilação mecânica invasiva nesses pacientes.

Descritores: COVID-19; HIV; Ventilação Não Invasiva.

ABSTRACT

The objective of this study was to report two cases of patients with HIV / COVID-19 coinfection who use ELMOcpap and High Flux Therapy to treat the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). The reports of cases were performed by review of medical records. Data included were clinical, epidemiological and performance of combined therapy ELMOcpap and TAF. The patients who used non-invasive mechanical ventilation had improved hypoxemia and ventilatory parameters 24h after the beginning of therapy. This is the first study that reported two cases of COVID-19 and HIV coinfection in patients of Brazil who were successful with ELMOcpap and TAF therapy. Thus, combined therapies such as ELMOcpap and TAF are important to manage SARS and can contribute to a shorter hospital stay, as well as prevent complications from the use of invasive mechanical ventilation in these patients.

Descriptors: COVID-19; HIV; Noninvasive Ventilation

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue reportar dos casos de pacientes con coinfección por VIH / COVID-19 que usan ELMOcpap y Terapia de Alto Flujo para tratar el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). Los informes de casos se realizaron mediante revisión de historias clínicas. Los datos incluidos fueron clínicos, epidemiológicos y de rendimiento de la terapia combinada ELMOcpap y TAF. Los pacientes que utilizaron ventilación mecánica no invasiva habían mejorado la hipoxemia y los parámetros ventilatorios a las 24 h del inicio de la terapia. Este es el primer estudio que informó dos casos de coinfección por COVID-19 y VIH en pacientes de Brasil que tuvieron éxito con la terapia con ELMOcpap y TAF. Por lo tanto, las terapias combinadas como ELMOcpap y TAF son importantes para controlar el SARS y pueden contribuir a una estancia hospitalaria más corta, así como a prevenir complicaciones por el uso de ventilación mecánica invasiva en estos pacientes.

Descritores: COVID-19; VIH; Ventilación no Invasiva.

Francisco Cleiton Ribeiro Freitas^{1,2}
ORCID: 0000-0000-7871-4041

Riany de Sousa Sena^{2,3}
ORCID: 0000-0003-3286-6127

Antonio Salvandi de Oliveira Junior²
ORCID: 0000-0001-6885-5820

Lisandra Serra Damasceno^{1,2}
ORCID: 0000-0003-1425-5912

¹ Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.
² Hospital de Doenças Infecciosas São José, Fortaleza, Ceará, Brasil.
³ Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brasil.



<https://doi.org/10.54620/cadesp.v15i2.646>

Autor Correspondente:

Francisco Cleiton Ribeiro Freitas
cleitonrf91@gmail.com

Submetido 06/08/2021

Aceito para Publicação 21/09/2021



INTRODUÇÃO

Há uma preocupação crescente que a imunossupressão causada em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) possa tornar essas pessoas mais suscetíveis à infecção por coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e mais propensas a apresentar quadros graves da doença causada por esse novo coronavírus 2019 (COVID-19), quando infectadas¹. Evidências crescentes mostram que pacientes com contagens de linfócitos T pelo grupamento de diferenciação 4 (linfócitos T CD4+) abaixo de 200 células/mm³, bem como aqueles que não estão em uso de terapia antirretroviral, têm o maior risco de contrair sintomas graves de COVID-19, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)^{2,3}.

O manejo da insuficiência respiratória hipoxêmica na COVID-19 é bastante desafiador. Uma das terapias para evitar intubação orotraqueal e suas complicações é o uso da ventilação mecânica não invasiva (VMNI). Porém, o uso com as interfaces tradicionais eleva o risco de falhas, e muitas vezes o paciente não consegue tolerar longos períodos de tratamento^{4,5}. Alternativas terapêuticas não invasivas passaram a substituir a oxigenoterapia convencional, nos últimos anos⁵. A TAF vem sendo utilizada em pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxemia. E agora, na pandemia do COVID-19, utilizou-se um sistema que gera pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) por meio de uma interface do tipo capacete⁶. Esses sistemas terapêuticos são capazes de melhorar as trocas gasosas, reduzindo assim o esforço respiratório. Além disso, com a utilização da TAF, é possível observar efeitos extremamente benéficos aos pacientes como a remoção de CO₂⁷.

Nesse contexto, um sistema de interface tipo capacete de respiração assistida que oferta CPAP, denominado ELMO⁶, e a oxigenoterapia com alto fluxo permitem o manuseio da via aérea sem intubação, com conforto para os pacientes com insuficiência respiratória aguda leve a grave⁵⁻⁸, diminuindo a necessidade de suporte avançado de vida em unidade de terapia intensiva (UTI), bem como desfechos clínicos desfavoráveis com as altas taxas de mortalidade^{5,8}.

Portanto, o objetivo deste estudo foi descrever dois casos de pacientes com coinfeção HIV/COVID-19 que utilizaram o ELMOcpap e a TAF de oxigênio no tratamento da insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, em um hospital terciário do Sistema Único de Saúde (SUS), referência para doenças infectocontagiosas no Nordeste do Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo relato de caso. Este trabalho faz parte do projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José sob o nº 4.366.829 (CAAE 35017820.1.0000.5044). Os relatos de casos ocorreram por meio da coleta de dados pela revisão de prontuários, incluindo as características clínicas, epidemiológicas e a performance dos efeitos da VMNI, por meio da terapia combinada ELMOcpap e TAF, no período de janeiro a julho de 2021. O critério de inclusão dos pacientes estabelecido para a pesquisa foi: pacientes com coinfeção HIV/COVID-19 que evoluíram com insuficiência respiratória hipoxêmica e que tinham utilizado a Terapia ELMOcpap e TAF. Após a coleta, os dados foram descritos e os casos estudados, analisando a performance da terapia. Em todos os casos foram utilizadas as terapias não invasivas por meio do ELMOcpap e TAF, tituladas para manter SpO₂ > 94%. O fluxo de oxigênio foi determinado para diminuir a demanda ventilatória, sendo avaliada através do padrão respiratório. No ELMOcpap, a CPAP foi contínua de 10cmH₂O. Diariamente, a performance das terapias de VMNI foram avaliadas por meio da relação PaO₂/FiO₂ (relação P/F), da pCO₂ e do índice ROX, obtido através da relação [(SpO₂/FiO₂)/Frequência respiratória]. Esse parâmetro foi utilizado para manter ou realizar o desmame das terapias, a fim de não retardar a intubação orotraqueal, bem como evitar complicações como lesão pulmonar auto infligida e mortalidade. O valor do índice ROX < 3,88 é preditivo de falha da terapia não invasiva; valores acima de 4,88 são indicativos de sucesso da VMNI.

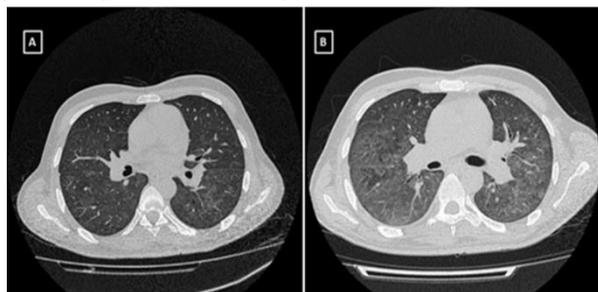
RESULTADOS

RELATO DE CASOS

CASO 01

Homem brasileiro, 40 anos, foi admitido na Unidade COVID-19 do Hsj em 29 de junho de 2021. Ao chegar à unidade hospitalar, queixava-se de tosse há 03 meses com expectoração esbranquiçada associada à perda ponderal de aproximadamente 20 Kg. À admissão, apresentava-se com febre (38°C), taquicardia (FC ~ 130 bpm), tosse persistente, desconforto respiratório (taquidispneia) com frequência respiratória ~28 rpm e com saturação periférica de oxigênio (SpO₂) ~ 80-84%. Foi realizado teste rápido para HIV, sendo este reagente.

Figura 1 – Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. (A) Quatro dias antes da admissão: áreas esboçando atenuação em mosaico e discretas opacidades em vidro fosco com distribuição peribroncovascular esparsas, notadamente nos lobos inferiores. (B) 1º dia de internação hospitalar: opacidades multifocais, arredondadas e bilaterais em vidro fosco, com predominância periférica com ~75% de comprometimento.

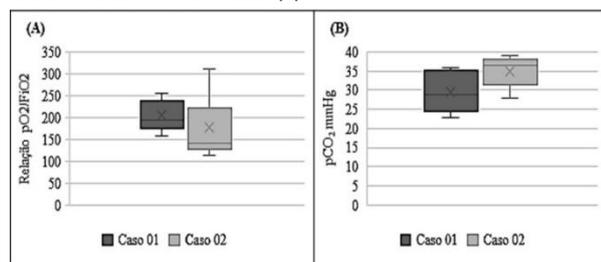


Fonte – Dados da Pesquisa (2021).

Testes para Sífilis e Vírus da Hepatite C (Anti-HCV) não reagentes. Pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e teste rápido molecular para *Mycobacterium tuberculosis* (GeneXpert MTB/RIF Ultra^R) em amostra de escarro foram negativos. A contagem de linfócitos T CD4 + foi de 22 células/mm³ e a carga viral do HIV de 350.247 cópias/ml (Julho/2021). Reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) em amostra de swab nasofaríngeo detectou SARS-CoV-2. Tomografia Computadorizada de Tórax de Alta Resolução (TCAR), realizada quatro dias antes da admissão, revelou discretas opacidades em vidro fosco (1A). Outros testes como pesquisa e cultura para fungo em creme leucocitário e hemocultura para germes piogênicos foram negativos.

Exames laboratoriais demonstraram uma contagem de leucócitos de 6300 células/mm³ (75% de neutrófilos e 15% de linfócitos) ao hemograma, proteína C reativa de 86 mg/L, desidrogenase láctica 844 U/L, creatinina de 0,8 mg/dL, D-dímero de 3695 ng/mL. A gasometria arterial observou-se uma PaO₂ de 55mmHg e SpO₂ de 92%, realizada com o paciente em uso de oxigênio suplementar por cânula nasal com 5 L/min. No dia da admissão, houve piora do padrão tomográfico pulmonar (Figura 01 B). Iniciada terapia com ELMOcpap e TAF, com melhora importante do quadro clínico e da performance respiratória. Durante internamento, paciente fez uso de dexametasona por 10 dias, enoxaparina profilática, fluconazol para candidíase oral, sulfametoxazol-trimetoprim para possível pneumocistose e terapia antirretroviral com tenofovir,

Figura 3 – Avaliação da Relação pO₂/FiO₂ (A) e pCO₂ (B) durante o uso das terapias não invasivas combinadas com TAF + ELMOcpap.



Fonte – Dados da Pesquisa (2021).

lamivudina e dolutegravir, iniciada no 9º dia de internação hospitalar (DIH). Após 05 dias de ElmoCpap e TAF evoluiu para respiração espontânea, em ar ambiente.

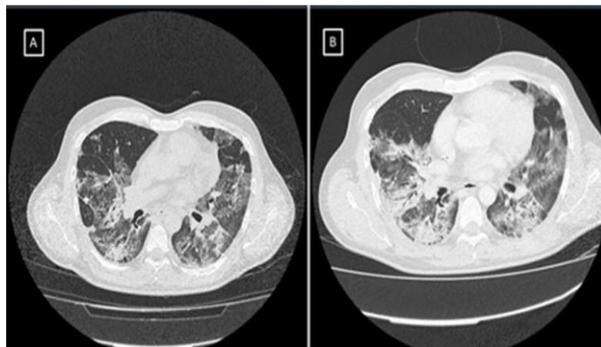
AValiação DA PERFORMANCE DO USO ELMOCPAP + TAF (CASO 01)

Após a instalação das terapias com TAF e ELMOcpap, percebeu-se uma melhora da relação P/F em relação ao suporte ventilatório de oxigênio da admissão. O tempo de uso da terapia foi de cinco dias e a média da relação P/F 204,2 (195 – 256), durante o uso das terapias não invasivas combinadas (Figura 03 A). Em relação a pCO₂, não houve retenção de CO₂ durante o uso das terapias não invasivas (Figura 03 B).

Ao avaliarmos o índice ROX, observamos que os valores se encontravam acima de 3,88. Verificamos uma média 9,3 (variando 5,1 -14,9), (Figura 04 A). Em relação ao fluxo de oxigênio e ar comprimido ofertado durante o uso das terapias combinadas, observamos que a média foi de 38 L/min (Figura 04 B).

CASO 02

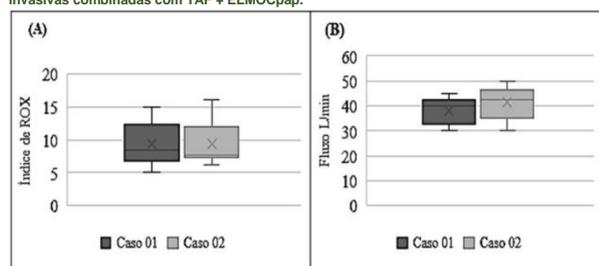
Figura 2 – Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. (A) 1º DIH: Opacidades em vidro fosco distribuídas difusamente pelo parênquima pulmonar, sem padrão definido específico, acometido mais de 50% do parênquima. Leve ectasia dos ramos brônquicos segmentares, sugerindo broncopatia inflamatória. (B) 7º DIH: Opacidades com atenuação em vidro fosco esparsas pelos pulmões, algumas com morfologia arredondada, predominantemente periféricas. Alterações pulmonares bilaterais de aspecto inflamatório agudo, acometendo mais de 50% do parênquima pulmonar.



Fonte – Dados da Pesquisa (2021).

Homem brasileiro, 48 anos, sabidamente HIV positivo desde 2004. Vinha em tratamento para pneumonia fúngica sugestiva de mucormicose, após receber o diagnóstico por biópsia de nódulo pulmonar realizada no dia 15 de outubro de 2020. Apresentava carga viral para o HIV indetectável (novembro/2020) e contagem de linfócitos T CD4 + de 604 células/mm³ (julho/2019). Vinha em uso de itraconazol (400mg/dia) e TARV com tenofovir, lamivudina e darunavir/ritonavir. Internado em 24 de janeiro de 2021 na Unidade COVID-19 do Hsj para o tratamento de infecção por SARS-CoV-2. Chegou à unidade hospitalar queixando-se de febre, tosse seca persistente e dispnéia há 05 dias. Ao exame apresentava febre (38°C), dispnéia (FR ~25 irpm), com piora durante o esforço, e SpO₂ ~

Figura 4 – Avaliação do Índice de ROX (A) e do Fluxo (B) durante o uso das terapias não invasivas combinadas com TAF + ELMOcpap.



Fonte – Dados da Pesquisa (2021).

85-88%. RT-PCR de swab nasofaríngeo foi positiva para SARS-CoV-2. TCAR demonstrou opacidades em vidro fosco distribuídas difusamente pelo parênquima pulmonar (Figura 02 A). Exames laboratoriais revelaram contagem de leucócitos de 11.900 células/mm³ (93% de neutrófilos e 3% de linfócitos), proteína C reativa de 153 mg/L, desidrogenase láctica de 545 U/L, creatinina de 0,7 mg/dL, creatinofosfoquinase de 331 UI/L, D-dímero de 618 ng/mL. Pesquisa e cultura do creme leucocitário para fungos foram negativos. A gasometria arterial apresentou uma PaO₂ de 71 mmHg e SpO₂ de 94%, com o paciente em uso de oxigênio suplementar por máscara de reservatório 10 L/min. Realizada uma nova TCAR de tórax, após 07 dias da admissão, apresentando acometimento de mais de 50% do parênquima pulmonar bilateralmente (Figura 2 B). Iniciado no 3º DIH terapias não invasivas combinadas com melhora do padrão e da performance respiratória. Além disso, o paciente recebeu tratamento com dexametasona por 10 dias, enoxaparina profilática, anfotericina B lipossomal por 14 dias. No 13º DIH, foi suspensa a terapia ELMOcpap e TAF, devido à melhora clínica importante. Paciente recebeu alta no 32º DIH, em ar ambiente.

AVALIAÇÃO DA PERFORMANCE DO USO ELMOCPAP + TAF (CASO 02)

O tempo de uso da terapia combinada foi de 10 dias. Após a instalação das terapias com TAF e ELMOcpap, percebeu-se uma melhora da relação P/F e a média da relação P/F 177,2 (P/F: 115 - 310), durante o uso das terapias não invasivas combinadas (Figura 03 A). Em relação à pCO₂, não houve retenção de CO₂ durante o uso das terapias não invasivas (Figura 03 B).

Ao avaliarmos o índice ROX, observamos que o paciente obteve uma média 9,4 (variando 6,2 -15,8), (Figura 04 A). Em relação ao fluxo de oxigênio e ar comprimido ofertado durante o uso das terapias combinadas, observamos que a média foi de 41,5 L/min (Figura 04 B).

DISCUSSÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma complicação importante da COVID-19, ocorrendo principalmente em indivíduos acima de 60 anos de idade e naqueles com comorbidades, como obesidade, diabetes e hipertensão arterial. Indivíduos com avançada imunossupressão, como pacientes com AIDS ou transplantados, também estão propensos a desenvolver SRAG, muitas vezes fatais⁹. Os casos de indivíduos com infecção pelo HIV aqui relatados apresentavam sintomas clínicos moderados de COVID-19, caracterizados pela insuficiência respiratória hipoxêmica, alteração dos marcadores de atividade inflamatória e alterações radiológicas com comprometimento importante do parênquima pulmonar.

As terapias baseadas em VMNI foram utilizadas a partir da segunda onda epidêmica da COVID-19, quando estudos demonstraram haver benefício em termos da diminuição do tempo de internação hospitalar, recuperação mais breve dos pacientes hospitalizados e uma minimização dos riscos para os profissionais de saúde, quando devidamente paramentados com medidas de precaução para aerossóis. O tratamento ideal da pneumonia COVID-19 ainda é controverso. Alguns especialistas acreditam que fornecer um nível moderado (<10 cmH₂O) de PEEP pode corresponder à necessidade do paciente durante a primeira fase da doença, embora isso deva ser equilibrado com o risco potencial de intubação retardada¹⁰⁻¹².

Nos casos aqui relatados, podemos observar uma melhora da hipoxemia e da relação P/F com o uso da TAF combinado com o ELMOcpap. Estudos revelaram que o aumento da relação P/F pode ser explicado pelo efeito da CPAP no recrutamento de alvéolos edemaciados e/ou colapsados com melhora imediata da relação ventilação/perfusão (V/Q)^{13,14}. Além disso, pudemos verificar que houve redução da frequência respiratória, o que levou a uma redução do desconforto respiratório e a uma melhora da performance respiratória conforme o índice ROX. Estudos demonstraram que valores de frequência respiratória abaixo de 24 irpm em poucas horas com capacete CPAP foram associados à maior eficácia na resolução da insuficiência respiratória hipoxêmica^{15,16}.

Em relação ao fluxo utilizado, em ambos os casos foi utilizado 30 L/min ou mais. Nenhum dos casos do presente estudo apresentou reinalação de CO₂, quando avaliado por meio das gasometrias arteriais. Achados semelhantes foram observados em outros estudos¹⁷.

Portanto, no presente estudo, verificamos que os sistemas não invasivos de ventilação mecânica combinados TAF + ELMOcpap, como suporte avançado de vida associado ao tratamento clínico convencional, podem ser eficientes no tratamento da SRAG, evitando a ventilação mecânica invasiva e todas as consequências e complicações deste procedimento ao longo do tempo, bem como a redução das admissões em UTI como demonstram outros estudos^{14,19}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até onde sabemos, esses são os dois primeiros casos relatados de pacientes infectados pelo HIV que utilizaram ELMOcpap combinado à TAF que evoluíram com SRAG. A terapia combinada de VMNI mostrou-se uma importante alternativa no tratamento desses pacientes, prevenindo a evolução para a intubação orotraqueal, o uso da ventilação mecânica, a redução do trabalho respiratório, níveis baixos de oxigênio no sangue causados pela insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, bem como melhora da saturação periférica de oxigênio e desmame do suporte de oxigênio até a respiração espontânea em ar ambiente.

REFERÊNCIAS

1. Guo W, et al. A Survey for COVID-19 Among HIV/AIDS Patients in Two Districts of Wuhan, China (3/4/2020). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550029>.
2. Tesoriero JM, Swain CE, Pierce JL, et al. COVID-19 Outcomes Among Persons Living With or Without Diagnosed HIV Infection in New York State. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e2037069. doi 10.1001/jamanetworkopen.2020.37069.
3. Huang J, et al. Epidemiological, Virological and Serological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases in People Living With Human Immunodeficiency Virus in Wuhan: A Population-based Cohort Study, *Clinical Infectious Diseases*. 2020;ciaa 1186. doi <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1186>.
4. Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A. Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. *Lancet*. 2020; 395(10225):685.
5. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(22): 2435-2441.
6. Holanda MA, Tomaz BS, Menezes DGA, Lino JA, Gomes GC. ELMO 1.0: a helmet interface for CPAP and high-flow oxygen delivery. *J Bras Pneumol*. 2021;47(3):e20200590.
7. Freitas JB de, Farias M do SQ, Rocha EMM, et al. high flow oxygen therapy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Cadernos ESP [Online]*. 2020;14(2):10-4. Disponível em: <https://cadernos.esp.ce.gov.br/index.php/cadernos/article/view/278>.
8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical features of 2019 coronavirus disease in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
10. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020; 46:854-87.
11. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46:1099-102.
12. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201:1299-300.
13. Wu J, Wu X, Zeng W, et al. Chest CT findings in patients with 2019 coronavirus disease and their relationship to clinical features. *Invest Radiol*. 2020;55(5):257-61.
14. Cosentini R, et al. “Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial.” *Chest* 2010;138(1):114-20. doi 10.1378/chest.09-2290.

15. Tomaz BS. Eficácia de um novo tipo de capacete para oferta de CPAP, o elmo, no tratamento da insuficiência respiratória aguda hipoxêmica secundária à Covid-19 [Dissertação]. Fortaleza: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará; 2021. 94 p.
16. Coppadoro A, Benini A, Fruscio R, et al. CPAP helmet to treat hypoxic pneumonia outside the ICU: an observational study during the COVID-19 outbreak. *Crit Care*. 2021; 25(1):80.
17. Taccone P, Hess D, Caironi P, Bigatello LM. Continuous positive airway pressure provided with a “helmet”: effects on carbon dioxide rebreathing. *Crit Care Med*. 2004; 32: 2090-96.
18. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of non-invasive ventilation administered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2435-41.
19. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al.: FLORALI Study Group; REVA Network. High-flow oxygen through the nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185-96.