

Como citar este artigo:

Nascimento MS, Quinto DE, Zamberlan GC, Santos AZ, Rebello CM, Prado C. Falha da cânula nasal de alto fluxo: os desfechos clínicos podem determinar a interrupção precoce? *einstein* (São Paulo). 2021;19:eAO5846.

Autor correspondente:

Milena Siciliano Nascimento
Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi
CEP: 05651-900 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 2151-8242
E-mail: milenasn@einstein.br

Data de submissão:

10/6/2020

Data de aceite:

11/11/2020

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2021



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

ARTIGO ORIGINAL

Falha da cânula nasal de alto fluxo: os desfechos clínicos podem determinar a interrupção precoce?

High-flow nasal cannula failure: can clinical outcomes determine early interruption?

Milena Siciliano Nascimento¹, Danielle Eugênia Ribeiro Quinto¹, Gisele Cristina Zamberlan¹,
Adriana Zamprônio dos Santos¹, Celso Moura Rebello¹, Cristiane do Prado¹

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: [10.31744/einstein_journal/2021A05846](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021A05846)

RESUMO

Objetivo: Avaliar a evolução de desfechos clínicos em crianças com bronquiolite que utilizaram cânula nasal de alto fluxo, e determinar com quanto tempo de não melhora clínica a terapia deve ser interrompida para escalonamento do tratamento para outras formas de suporte ventilatório.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo, de lactentes com bronquiolite que utilizaram cânula nasal de alto fluxo. Os pacientes foram divididos em dois grupos de estudo, de acordo com o sucesso ou não da terapêutica com cânula nasal de alto fluxo, nomeados Grupo Sucesso e Grupo Falha. Foram analisadas as principais características demográficas e variáveis clínicas, tendo sido avaliadas 30 minutos e 6 horas após o início do tratamento até a retirada da cânula nasal de alto fluxo. **Resultados:** Foram estudados 83 crianças; destas, 18 crianças (21,7%) falharam. Entre os pacientes que tiveram sucesso na terapia, observou-se diminuição significativa da frequência respiratória ($p < 0,001$), e também aumento significativo da saturação de oxigênio ($p < 0,001$) já nos primeiros 30 minutos. O Grupo Sucesso foi significativamente diferente do Grupo Falha a partir de 6 horas, tanto para frequência respiratória ($p < 0,01$), quanto para saturação de oxigênio ($p < 0,01$). **Conclusão:** Na ausência de melhora dos sinais clínicos, a falha da terapia com cânula nasal de alto fluxo já pode ser considerada a partir de 30 minutos e, no máximo, em até 6 horas após o início da terapia. Após esse período sem melhora, o escalonamento para outro tipo de suporte ventilatório deve ser avaliado.

Descritores: Cânula; Bronquiolite; Fatores de risco; Respiração; Criança

ABSTRACT

Objective: To evaluate the evolution of clinical outcomes in children with bronchiolitis who used a high-flow nasal cannula, and to determine after long of non-clinical improvement the therapy should be discontinued, and treatment should be escalated to other forms of ventilatory support.

Methods: An observational retrospective study of infants with bronchiolitis who used a high-flow nasal cannula. Patients were divided into two study groups according to success or failure of high-flow nasal cannula therapy, namely the Success Group and the Failure Group. The main demographics and clinical variables were assessed 30 minutes and 6 hours after initiating therapy until removal of the high-flow nasal cannula. **Results:** A total of 83 children were studied and 18 children (21.7%) failed therapy. Among subjects with successful therapy, a significant decrease in respiratory rate ($p < 0.001$), and a significant increase in peripheral oxygen saturation ($p < 0.001$) were observed within 30 minutes. The Success Group was significantly different from the Failure Group after 6 hours, for both respiratory rate ($p < 0.01$) and peripheral oxygen saturation ($p < 0.01$).

Conclusion: The absence of clinical sign improvement within 30 minutes and for up to a maximum

of 6 hours can be considered as failure of the high-flow nasal cannula therapy. If this time elapses with no improvements, escalating to another type of ventilatory support should be considered.

Keywords: Cannula; Bronchiolitis; Risk factors; Respiration; Child

INTRODUÇÃO

A cânula nasal de alto fluxo (CNAF) vem sendo amplamente utilizada como suporte respiratório em pacientes com bronquiolite. O sistema conta com a entrega de altos fluxos aquecidos e umidificados, de forma não invasiva, com fração de oxigênio titulável, podendo gerar uma pressão de distensão positiva, com aumento da capacidade residual funcional e redução do trabalho respiratório.^(1,2)

O uso dessa terapia vem sendo associado à melhora na lavagem do espaço morto nasofaríngeo do *clearance* mucociliar do pulmão, e da oferta de oxigênio mais fidedigna, em comparação com outros sistemas de entrega de oxigênio.⁽³⁾ A CNAF melhorou os níveis de saturação de oxigênio (SpO₂) e está associada a uma diminuição do *end tidal* de gás carbônico (EtCO₂) e da frequência respiratória (FR) em crianças com bronquiolite hospitalizadas em unidades de terapia intensiva (UTI).^(4,5)

Inicialmente, o foco dos estudos era trazer protocolos que guiassem a titulação do fluxo utilizado. Surgiram protocolos que utilizavam fluxos predeterminados por faixa etária,⁽⁶⁾ e outros que faziam a titulação do fluxo baseado no peso; atualmente, o fluxo mais utilizado varia de 1,0 a 2,0L.kg⁻¹.min⁻¹.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Embora alguns autores tenham estudado variáveis clínicas, como frequência cardíaca (FC), FR, fração inspirada de oxigênio (FiO₂) e SpO₂, para determinar a falha terapêutica do CNAF, ainda não há consenso sobre os valores máximos aceitáveis.^(6-8,11,12) E não existem estudos sobre o tempo necessário para determinar a falha da CNAF, como já é bem estabelecido para a ventilação mecânica não invasiva (VNI), tanto na população adulta quanto na pediátrica.⁽¹³⁻¹⁶⁾

Durante décadas, utilizou-se a VNI para tratamento da insuficiência respiratória sem a compreensão dos limites dessa terapia, que atualmente ainda são conhecidos. Estudos relacionados à falha da VNI com necessidade de intubação orotraqueal apontaram para o fato de que pacientes que não demonstravam resultados a curto prazo (1 a 2 horas) apresentavam maior risco de falha da VNI,^(13,14) e o atraso na interrupção da VNI pode ter sido associado ao aumento da mortalidade.^(15,16) A determinação dos critérios de resultados e o prazo para interrupção da terapia da CNAF se fazem necessários para que ela possa ser usada com segurança.

OBJETIVO

Avaliar a evolução de desfechos clínicos em crianças com bronquiolite que utilizaram cânula nasal de alto fluxo, e determinar com quanto tempo de não melhora clínica a terapia deve ser interrompida para escalonamento do tratamento para outras formas de suporte ventilatório.

MÉTODOS

Tipo e local do estudo

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo, na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Israelita Albert Einstein, por meio da análise do prontuário das crianças que preencheram os critérios de inclusão para o delineamento da amostra. Por se tratar de um estudo retrospectivo houve isenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Pacientes

Foram elegíveis para o estudo crianças com idade inferior a 2 anos com diagnóstico de bronquiolite, que utilizaram CNAF como primeira escolha para tratamento da insuficiência respiratória, e foram admitidas na unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica do Hospital Israelita Albert Einstein, na cidade de São Paulo (SP), no período de janeiro de 2016 a junho 2017.

A bronquiolite é definida como uma inflamação de pequenas vias aéreas, de etiologia viral, que acomete lactentes com idade entre zero e 2 anos. Cursa com aumento da secreção de muco e edema de via aérea, levando à obstrução da via aérea, com grau variável de intensidade.

As variáveis analisadas incluíam idade, sexo, peso na admissão, *Pediatric Index of Mortality* (PIM) 2, *Modified Wood's Clinical Asthma Score* (M-WCAS), e tempo de utilização de CNAF. Para análise do desfecho clínico, os pacientes foram avaliados quanto à FR, FC, FiO₂ e SpO₂, nos momentos pré-instalação, 30 minutos, 6 horas e retirada da CNAF.

Para análise dos dados, os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo Sucesso (pacientes que melhoraram com a terapia da CNAF) e o Grupo Falha (pacientes que necessitaram de outro tipo de suporte ventilatório).

Critérios de falha da cânula nasal de alto fluxo

Os critérios para falha na terapia com CNAF ainda não estavam estabelecidos na instituição onde a pesquisa se desenvolveu. Dessa forma, a falha na terapia com

CNAF se baseou na avaliação da equipe assistencial, e foi definida como necessidade de VNI ou ventilação mecânica invasiva (VMI).

Equipamento de alto fluxo

Para realização da terapia com CNAF, foram utilizados um dos dois sistemas disponíveis na UTI pediátrica: o Optiflow™ (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nova Zelândia) ou o sistema Precision Flow® – Vapotherm (New Hampshire, Estados Unidos). O sistema Optiflow™ foi utilizado associado ao *blender* Babypap® 1150-S (Fanem, Guarulhos, SP, Brasil). As cânulas nasais Optiflow™ Junior 2 (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nova Zelândia) foram utilizadas em quatro tamanhos, conforme adequado para cada paciente, a saber: OPT312 Premature, OPT314 Neonatal, OPT316 Infant e OPT318 Pediatric. O sistema Precision Flow® foi utilizado com as cânulas com quatro tamanhos diferentes: *neonate*, *infant*, *pediatric small* e *pediatric*. O protocolo de utilização foi baseado na titulação do fluxo a 2,0L.kg⁻¹.min⁻¹ para pacientes até 10kg; para pacientes acima de 10kg, foi utilizado fluxo de 2,0L.kg⁻¹.min⁻¹ até o décimo quilograma, e 0,5L.kg⁻¹.min⁻¹ a partir do décimo primeiro quilo, ou seja, para cada quilo acima do 10kg.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e percentagens. As variáveis numéricas foram verificadas quanto às suas distribuições por meio de *boxplots* e descritas por medianas e quartis, por se verificarem distribuições assimétricas e com valores discrepantes. A descrição está apresentada de forma global e também de acordo com a falha ou não na utilização da CNAF.

Para comparar o perfil dos pacientes com ou sem falha na utilização da CNAF, foram utilizados testes de hipóteses: teste do χ^2 , teste exato de Fisher e teste de Mann-Whitney, conforme adequado.

Para investigar variações nas medidas obtidas no decorrer do tempo, foram ajustados modelos mistos, que consideraram a dependência entre medidas obtidas em diferentes momentos em um mesmo indivíduo. Foram consideradas distribuições gama, por serem mais apropriadas a dados assimétricos contínuos. Os resultados foram expressos por valores médios estimados, intervalos de confiança de 95% (IC95%) e valores *p*.

Nos casos de comparações múltiplas, os valores de *p* foram corrigidos pelo método de Bonferroni sequencial.

As análises foram realizadas com o programa (SPSS), considerando nível de significância 5%.

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa institucional e está registrado sob o número 2.316.087, CAAE: 77279317.4.0000.0071.

RESULTADOS

Das 1.749 crianças admitidas no período do estudo, 363 (20,8%) tinham diagnóstico principal de bronquiolite. Destas, 83 crianças utilizaram CNAF. A falha do CNAF ocorreu em 18 crianças (21,7%), sendo que cinco pacientes (6,0%) precisaram de ventilação mecânica (VM) e 17 pacientes (20,5%) precisaram de VNI; quatro deles precisaram tanto de VM quanto de VNI.

A tabela 1 apresenta as principais características demográficas, intervenções clínicas e desfechos tardios dos pacientes de forma global e de acordo com sucesso ou falha no uso de CNAF. Não houve diferença entre os grupos em relação às características demográficas. Na análise do tempo total de utilização da CNAF, pacientes no Grupo Falha utilizaram a terapia por menos tempo quando comparado ao Grupo Sucesso: 12,8 horas *versus* 56,8 horas (*p*<0,001).

Na tabela 2, foram apresentadas as médias estimadas pelos modelos ajustados para as medidas de FR, FiO₂ e SpO₂ comparando os momentos pré-instalação, 30 minutos pós-instalação, 6 horas pós-instalação e retirada da CNAF, também comparando os Grupos Sucesso e Falha.

Em geral, observou-se que, para os pacientes que tiveram sucesso na terapia com CNAF, houve queda significativa nas medidas de FR e FiO₂ já nos primeiros 30 minutos (*p*<0,001), bem como aumento significativo da SpO₂ também nos primeiros 30 minutos de uso da cânula (*p*<0,001). Pacientes com sucesso na CNAF foram significativamente diferentes do Grupo Falha a partir de 6 horas, tanto para FR (*p*<0,01) quanto para SpO₂ (*p*<0,01).

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes em geral e de acordo com sucesso ou falha da terapia com cânula nasal de alto fluxo

| Variáveis | Total (n=83) | Grupo | | Valor de p |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | | Sucesso (n=65) | Falha (n=18) | |
| Idade, meses | 2,00 (1,00-6,00) | 3,00 (1,00-6,00) | 2,00 (1,25-3,00) | 0,55* |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 46 (55,4) | 39 (60,0) | 7 (38,9) | 0,18 [†] |
| Feminino | 37 (44,6) | 26 (40,0) | 11 (61,1) | |
| Peso na admissão, kg | 5,70 | 5,80 | 4,95 | 0,11* |
| Escore PIM 2, gravidade (0-100%) | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,73* |
| Escore M-WCAS | 4,00 | 4,00 | 4,00 | 0,50* |
| Tempo uso CNAF, horas | 4,00 (25,87-70,50) | 56,8 (40,00-74,67) | 12,8 (8,87-23,69) | <0,001* |

Valores expressos por mediana (intervalo interquartil) ou n (%).

* teste Mann-Whitney; [†] valores de *p* para teste do χ^2 .

PIM: Pediatric Index of Mortality; M-WCAS: Modified Wood's Clinical Asthma Score; CNAF: cânula nasal de alto fluxo.

Tabela 2. Valores médios ajustados e intervalos de confiança de 95% para as medidas obtidas nos momentos: pré, 30 minutos, 6 horas e retirada da cânula nasal de alto fluxo

| | Grupo Sucesso (n=65) | | | | Grupo Falha (n=18) | | | |
|----------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Pré-CNAF | 30 minutos | 6 horas | Retirada | Pré-CNAF | 30 minutos | 6 horas | Retirada |
| FR (irpm) | 54,6 (52,2-57,1) | 48,4 (46,4-50,4)* | 45,6 (43,7-47,5)* | 39,7 (37,8-41,6)* | 59,5 (54,6-64,5) | 52,5 (48,5-56,5) | 51,9 (47,9-55,9) | 59,7 (54,9-64,4) |
| FiO ₂ (%) | 37,1 (33,6-40,6) | 31,0 (28,6-33,5) [†] | 28,8 (27,0-30,7)* | 24,2 (22,7-25,6)* | 34,9 (28,7-41,0) | 29,8 (25,3-34,3) | 30,9 (27,1-34,6) | 33,8 (30,6-37,0) |
| SpO ₂ (%) | 94,1 (92,8-95,4) | 97,0 (96,5-97,5)* | 97,2 (96,7-97,8)* | 97,2 (96,3-98,1)* | 94,9 (92,4-97,4) | 97,7 (96,7-98,7) | 95,6 (94,4-96,7) | 92,8 (91,1-94,5) |

* p<0,001 em relação ao valor pré do Grupo Sucesso; [†] p<0,01 em relação ao valor pré do Grupo Sucesso.

CNAF: cânula nasal de alto fluxo; FR: frequência respiratória; irpm: incursões respiratórias por minuto; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; SpO₂: saturação periférica de oxigênio.

DISCUSSÃO

A literatura mostra grande avanço no entendimento sobre a utilização da CNAF na população pediátrica, especificamente em lactentes com bronquiolite, porém, o critério de falha com necessidade de escalonamento da terapêutica ainda não é claro.^(11-12,17-21)

Até o momento, poucos estudos observaram variáveis clínicas para determinação da falha da terapia com CNAF.⁽¹⁷⁻²¹⁾ Este foi um dos estudos pioneiros a estabelecer um prazo para interrupção da terapia quando observada a não melhora do paciente, além de determinar parâmetros clínicos. A determinação desses parâmetros e de seu comportamento entre o início da terapia e sua interrupção traz segurança na utilização da CNAF, uma vez que determina precocemente a não resposta ao tratamento, evitando deterioração do sistema respiratório.

Neste estudo, os pacientes que falharam na terapêutica com o CNAF não apresentaram melhora clínica significativa com redução da FR e da FiO₂, e aumento da SpO₂ a partir de 30 minutos após o início da terapia, o que foi observado nos indivíduos com sucesso na terapêutica. Demonstrou-se, também, que foi possível encontrar diferença significativa na FR e na SpO₂ entre os pacientes que tiveram sucesso e os que falharam a partir de 6 horas.

Mayfield et al., corroboram os resultados deste estudo, pois também mostraram melhora na FR entre os pacientes que responderam à terapia com CNAF após 1 hora de tratamento. No entanto, o número de pacientes incluídos nesse estudo foi muito menor que na presente pesquisa: apenas oito pacientes no grupo de falha.⁽⁹⁾

Outros estudos também evidenciaram a não melhora da FR e da oxigenação entre pacientes que falharam à terapia, porém sem discutir o tempo para interrupção.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Embora o comportamento de variáveis como FC, FR e FiO₂ após a adaptação da CNAF esteja relacionado ao sucesso ou à falha da terapia, não há consenso quanto ao tempo necessário para reavaliar o paciente, determinar que não houve melhora e interromper a terapia com CNAF. Estudos mostram tempo bastante variável para interrupção e escalonamento para VNI ou VMI, que podem ser de 12,8 horas, como no presente

estudo, 5,5 horas,⁽²⁰⁾ 7 horas⁽¹⁸⁾ e 14 horas.⁽²⁰⁾ Isso traz algumas considerações em relação à vigilância desses pacientes em utilização de CNAF e mostra que a percepção de não melhora e o escalonamento para outro tipo de terapia podem ser mais precoces.

Os achados deste estudo mostram que os pacientes que tiveram sucesso com a CNAF responderam rápido (30 minutos) e que, com 6 horas de utilização, já há diferença significativa na FR e na SpO₂ entre os grupos (p<0,01). Os resultados do presente estudo sugerem que pacientes que não responderam à terapia com 6 horas de utilização, permanecendo com manutenção da taquipneia e necessidade de FiO₂ em geral maior do que 30% para alcance de SpO₂ >95%, devem ser escalonados para outras formas de terapia. Pesquisas apontam^(17,18,20) a interrupção da terapia com tempos superiores há 6 horas, e, na prática clínica, alguns pacientes permanecem até 24 horas para decisão da interrupção pelo time assistencial. Os achados deste estudo, nesse sentido, contribuem para o escalonamento precoce da terapia e a segurança do paciente.

Nesta pesquisa, foi observada falha da terapia com CNAF em 21,7% dos casos, sendo que cinco deles necessitaram de intubação orotraqueal. A literatura mostra grande variabilidade na percentagem de falha da terapia de alto fluxo em pacientes com bronquiolite (de 0% a 50%).^(17,21-23) Milési et al., ao compararem a CNAF com a pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) nasal em pacientes com bronquiolite, observaram 50% de falha no grupo com CNAF.⁽²¹⁾ O perfil de pacientes daquele estudo em relação ao M-WCAS era bastante semelhante ao dos pacientes deste trabalho. Apesar disso, aqui a taxa de falha foi inferior à encontrada por Milési et al., 21,7% versus 50%.⁽²¹⁾ Esse fato pode ser explicado pela diferença da taxa de fluxo inicial entre o estudo de Milési et al., e presente, que é de 1,0L.kg⁻¹.min⁻¹ versus 2,0L.kg⁻¹.min⁻¹.⁽²¹⁾

Franklin et al., em estudo comparando CNAF com cânula nasal de baixo fluxo em pacientes com bronquiolite, observaram 10% de falha da CNAF, enquanto 61% dos pacientes que falharam na terapia de baixo fluxo foram resgatados com sucesso após iniciar CNAF.⁽²³⁾ A alta variabilidade na percentagem de falha da CNAF é apresentada pela literatura^(17,21-23) por diversos fatores.

O perfil dos pacientes incluídos é um desses fatores, já que quadros leves com escore de desconforto menor têm maior chance de responder à terapia, enquanto quadros graves com escore de desconforto maior têm maior chance de falha. O local de estudo é outro fator, quando se compara UTI a enfermarias. Além disso, é possível que a falta de padronização do fluxo-alvo e a utilização de métodos subjetivos de avaliação para determinar a falha da terapia dificultem a comparação da porcentagem de falha nos diversos estudos.

Este estudo tem as limitações implícitas de um trabalho retrospectivo, apesar de não haver viés na forma de aplicação da CNAF, pois o protocolo de utilização da CNAF já estava bem definido na época do levantamento dos casos. Outra limitação é o pequeno número de pacientes que falharam com a CNAF durante o período. Embora 83 crianças tenham sido incluídas, apenas 18 crianças falharam com a CNAF, o que limitou o poder das análises. Até o momento, estudos avaliando fatores de risco para falha na terapia com CNAF mostraram perfil semelhante ao encontrado nesta pesquisa, com 14 crianças no grupo com falha no estudo de Better et al.,⁽²⁰⁾ e oito no de Mayfield et al.⁽⁹⁾

CONCLUSÃO

Na ausência de melhora dos sinais clínicos, como redução da frequência respiratória e da fração inspirada de oxigênio, e do aumento da saturação de oxigênio, a falha da cânula nasal de alto fluxo já pode ser considerada a partir de 30 minutos e, no máximo, até 6 horas após o início da terapia. Após esse período sem melhora, deve ser avaliado o escalonamento para outro tipo de suporte ventilatório.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Nascimento MS: <http://orcid.org/0000-0002-0515-3933>

Quinto DE: <http://orcid.org/0000-0002-1974-6908>

Zamberlan GC: <http://orcid.org/0000-0002-5503-3227>

Santos AZ: <http://orcid.org/0000-0002-4542-6369>

Rebello CM: <http://orcid.org/0000-0002-4637-6295>

Prado C: <http://orcid.org/0000-0002-2928-3986>

REFERÊNCIAS

- Bressan S, Balzani M, Krauss B, Pettenazzo A, Zanconato S, Baraldi E. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 2013;172(12):1649-56.
- Milési C, Baleine J, Matecki S, Durand S, Combes C, Novais AR, et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med*. 2013;39(6):1088-94. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2013;39(6):1170. Combonie, Gilles [corrected to Combonie, Gilles].
- Milési C, Boubal M, Jacquot A, Baleine J, Durand S, Odena MP, et al. High-flow nasal cannula: recommendations for daily practice in pediatrics. *Ann Intensive Care*. 2014;4:29. Review.
- McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*. 2010;156(4):634-8.
- Schibler A, Pham TM, Dunster KR, Foster K, Barlow A, Gibbons K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):847-52.
- Hutchings FA, Hilliard TN, Davis PJ. Heated humidified high-flow nasal cannula therapy in children. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):571-5. Review.
- Franklin D, Dalziel S, Schlapbach LJ, Babi FE, Oakley E, Craig SS, Furyk JS, Neutze J, Sinn K, Whitty JA, Gibbons K, Fraser J, Schibler A; PARIS and PREDICT. Early high flow nasal cannula therapy in bronchiolitis, a prospective randomised control trial (protocol): a paediatric acute respiratory intervention study (PARIS). *BMC Pediatr*. 2015;15:183.
- Guillot C, Le Reun C, Behal H, Labreuche J, Recher M, Duhamel A, et al. First-line treatment using high-flow nasal cannula for children with severe bronchiolitis: applicability and risk factors for failure. *Arch Pediatr*. 2018;25(3):213-8.
- Mayfield S, Bogossian F, O'Malley L, Schibler A. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: pilot study. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(5):373-8.
- Weiler T, Kamerkar A, Hotz J, Ross PA, Newth CJ, Khemani RG. The relationship between high flow nasal cannula flow rate and effort of breathing in children. *J Pediatr*. 2017;189:66-71.e3.
- Zhu Y, Yin H, Zhang R, Wei J. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):201. Review.
- Slain KN, Shein SL, Rotta AT. The use of high-flow nasal cannula in the pediatric emergency department. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(Suppl 1):36-45. Review.
- Dohna-Schwake C, Stehling F, Tschiedel E, Wallot M, Mellies U. Non-invasive ventilation on a pediatric intensive care unit: feasibility, efficacy, and predictors of success. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(11):1114-20.
- Essouri S, Chevret L, Durand P, Haas V, Fauroux B, Devictor D. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(4):329-34.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2452-60.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguía C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345-55.
- Er A, Çağlar A, Akgül F, Ulusoy E, Çitlenbik H, Yılmaz D, et al. Early predictors of unresponsiveness to high-flow nasal cannula therapy in a pediatric emergency department. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(6):809-15.
- Kamit Can F, Anil AB, Anil M, Zengin N, Durak F, Alparslan C, et al. Predictive factors for the outcome of high flow nasal cannula therapy in a pediatric intensive care unit: Is the SpO₂/FiO₂ ratio useful? *J Crit Care*. 2018;44:436-44.
- Abboud PA, Roth PJ, Skiles CL, Stolf A, Rowin ME. Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy*. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(6):e343-9.
- Bettors KA, Gillespie SE, Miller J, Kotzbauer D, Hebbar KB. High flow nasal cannula use outside of the ICU; factors associated with failure. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(6):806-12.
- Milési C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A, Baleine J, Durand S, Combes C, Douillard A, Cambonie G; Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP). High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med*. 2017;43(2):209-16.
- Davison M, Watson M, Wockner L, Kinnear F. Paediatric high-flow nasal cannula therapy in children with bronchiolitis: a retrospective safety and efficacy study in a non-tertiary environment. *Emerg Med Australas*. 2017;29(2):198-203.
- Franklin D, Babi FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, et al. A randomized trial of high-flow oxygen therapy in infants with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1121-31.