

Como citar este artigo:

Nascimento MS, Santos E, do Prado C. Mistura hélio-oxigênio: aplicabilidade clínica em unidade de terapia intensiva. *einstein* (São Paulo). 2018;16(4):eAO4199. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2018AO4199

Autor correspondente:

Milena Siciliano Nascimento
Avenida Albert Einstein, 627/701, bloco A
12º andar – Morumbi
CEP: 05651-900 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 2151-8242
E-mail: milenasn@einstein.br

Data de submissão:

14/7/2017

Data de aceite:

24/1/2018

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2018

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

ARTIGO ORIGINAL

Mistura hélio-oxigênio: aplicabilidade clínica em unidade de terapia intensiva

Helium-oxygen mixture: clinical applicability in an intensive care unit

Milena Siciliano Nascimento¹, Érica Santos¹, Cristiane do Prado¹

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

DOI: 10.31744/einstein_journal/2018AO4199

RESUMO

Objetivo: Avaliar se o desconforto diminui após o uso da mistura hélio-oxigênio em pacientes pediátricos com diagnóstico de broncoespasmo. **Métodos:** Estudo retrospectivo, não randomizado, no qual foram incluídos pacientes com diagnóstico de broncoespasmo que utilizaram a mistura hélio-oxigênio em três momentos (30, 60 e 120 minutos), seguindo o protocolo institucional, internados em unidade de terapia intensiva pediátrica de janeiro de 2012 a dezembro 2013. Este protocolo incluía pacientes com diagnóstico de broncoespasmo que mantivessem escore de Wood modificado de moderado a grave, mesmo após 1 hora de tratamento convencional. **Resultados:** Foram incluídas 20 crianças neste estudo. A média do escore de gravidade da doença no momento zero foi de 5,6 (DP:2,0) e, no momento 120 minutos, 3,4 (DP: 2,0). O escore de gravidade apresentou melhora significativa a partir dos 30 minutos ($p < 0,001$). **Conclusão:** A utilização da mistura hélio-oxigênio mostrou-se eficaz na redução do escore de desconforto respiratório de crianças com doenças obstrutivas e deve ser considerada recurso terapêutico complementar à terapia medicamentosa em situações clínicas específicas.

Descritores: Insuficiência respiratória; Criança; Unidades de terapia intensiva neonatal; Oxigenoterapia; Helioterapia

ABSTRACT

Objective: To evaluate if distress respiratory decreases after using helium-oxygen mixture in pediatric patients diagnosed with bronchospasm. **Methods:** This is a retrospective, non-randomized study that included patients diagnosed with bronchospasm, who received a helium-oxygen mixture at three time points (30, 60, and 120 minutes) according to the organization protocol singular, and were admitted to the intensive care unit, from January 2012 to December 2013. This protocol includes patients with bronchospasm who sustained a modified Wood score of moderate to severe, even after one hour of conventional treatment. **Results:** Twenty children were included in the study. The mean score of severity of the disease at the initial moment was 5.6 (SD: 2.0), and at moment 120 minutes, it was 3.4 (SD: 2.0). The severity score showed a significant improvement as of 30 minutes ($p < 0.001$). **Conclusion:** The use of helium-oxygen mixture proved to be effective in diminishing the respiratory distress score for children with airway obstructions; it should be considered a supplementary therapeutic option, together with drug therapy, in specific clinical situations.

Keywords: Respiratory insufficiency; Child; Intensive care units, neonatal; Oxygen inhalation therapy; Heliotherapy

INTRODUÇÃO

O gás hélio foi descoberto por um astrônomo francês em 1868, mas somente em 1895 foi isolado na Terra e, em 1907, teve seu peso molecular determina-

do.⁽¹⁾ Suas características físicas e químicas compreendem baixo peso molecular, baixa densidade (um terço da densidade do oxigênio), alta viscosidade, alto coeficiente de difusão (maior que do dióxido de carbono) e é um gás biologicamente inerte.^(1,2) Sua utilização na prática clínica foi fundamentada nestas características. Comercialmente, podemos encontrar a mistura nas concentrações 80:20 (80% de hélio e 20% de oxigênio) 70:30 e 60:40 – respectivamente concentrações de hélio: oxigênio.

A aplicabilidade clínica do Heliox[®] é descrita principalmente em doenças obstrutivas, como asma, bronquiolite e laringite,⁽³⁻⁶⁾ pois, devido às propriedades físico-químicas da mistura (principalmente baixa densidade e alta viscosidade), ela influencia diretamente no fluxo e na resistência do sistema respiratório.^(3,7) Em 1934, Barach et al., comprovaram que a utilização da mistura hélio-oxigênio (heliox) diminui a pressão transpulmonar e melhora o volume corrente em estudo experimental com cachorros traqueostomizados.⁽⁸⁾

Fisiologicamente temos nas vias aéreas proximais um padrão de fluxo turbulento que vai se tornando laminar nas vias aéreas terminais. Em pacientes com doença obstrutiva o fluxo turbulento das vias aéreas proximais agrava o desconforto respiratório e diminui a ventilação pulmonar. A utilização do heliox altera o padrão de fluxo nas vias aéreas proximais de turbulento para laminar, diminuindo o trabalho respiratório.^(9,10)

O relato do uso do Heliox[®] em crianças com asma tem mostrado resultados conflitantes. O tratamento convencional é suficiente na maioria dos casos de exacerbação da doença. Por ser um gás com maior custo do que oxigênio, o Heliox[®] não deve ser usado como primeira escolha; já em quadros mais severos, ele parece ser benéfico, e seu uso precoce pode diminuir o trabalho respiratório e a dispneia.⁽¹¹⁾

Há uma grande dificuldade em se estabelecer um consenso sobre o uso do Heliox[®] em crianças devido a diferença de critérios de inclusão, tempo de intervenção, tratamento ministrado e severidade da doença nos estudos conhecidos. Ainda deve ser determinado o papel do Heliox[®] na exacerbação da asma.^(12,13)

Por outro lado, têm sido realizados estudos que identificam o efeito do Heliox[®] na produção de partículas pelos nebulizadores a jato. A eficácia da entrega do aerossol com Heliox[®] está relacionada à sua baixa densidade. Ao se tornar laminar, o fluxo turbulento melhora a ventilação em áreas de alta resistência, proporcionando otimização da deposição do aerossol em vias aéreas inferiores.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

A utilização da mistura hélio-oxigênio não se restringe ao paciente em respiração espontânea. Seus be-

nefícios podem ser associados à utilização de ventilação não invasiva e, até mesmo, invasiva – uma vez que são considerados tratamentos sinérgicos.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

A atuação do Heliox[®] na diminuição do processo inflamatório de pacientes com síndrome do desconforto respiratório, apesar de comprovada, ainda não é bem compreendida.⁽²⁰⁾ Ainda, a aplicabilidade clínica da mistura hélio-oxigênio tem ganhado cada vez mais destaque em ambientes de terapia intensiva, mas ainda também não há consenso sobre sua utilização.

OBJETIVO

Avaliar a eficácia da resposta clínica da utilização da mistura hélio-oxigênio em pacientes com quadros obstrutivos graves.

MÉTODOS

Estudo observacional retrospectivo, de análise de prontuário de crianças, realizado em um hospital privado da cidade de São Paulo (SP).

Foram incluídas crianças de zero a 14 anos, admitidas na unidade de terapia intensiva pediátrica, com diagnóstico de broncoespasmo e/ou crise de sibilância, que utilizaram a mistura hélio-oxigênio, seguindo o protocolo institucional, entre 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2013.

As variáveis coletadas no prontuário para análise do desfecho clínico foram escore de gravidade; frequência cardíaca; frequência respiratória; e saturação de oxigênio (SpO₂) logo após a instalação da mistura, momento zero, 30 minutos, 60 minutos e 120 minutos.

As crianças foram avaliadas quanto à necessidade de oxigênio para manutenção da monitorização da oximetria de pulso (SpO₂) maior do que 92% e grau de desconforto respiratório, avaliado pelo escore de Wood modificado (Tabela 1). Oxigênio adicional foi iniciado

Tabela 1. Escore de Wood modificado

	0	0,5	1	2
SatO ₂	≥95% em AA	90-94% em AA	≥90% com FiO ₂ >21%	<90% com FiO ₂ >21%
Murmúrios vesiculares	Normal	Levemente assimétrico	Muito assimétrico	Diminuído ou abolido
Sibilos	Ausente	Leve	Moderado	Grave
Musculatura acessória	Ausente	Leve	Moderado	Grave
Nível de consciência	Normal	Agitado quando estimulado	Deprimido ou agitado	Muito deprimido

Fonte: Traduzido e modificado de: Cambonie G, Milési C, Fournier-Favre S, Counil F, Jaber S, Picaud JC, et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest*. 2008;129(3):676-82.⁽⁴⁾
SatO₂: saturação de oxigênio; AA: ar ambiente; FiO₂: fração inspirada de oxigênio.

quando SpO_2 apresentou valores inferiores a 92%. O fluxo de oxigênio utilizado foi o mínimo para manter $SpO_2 > 93\%$. A mistura hélio-oxigênio foi iniciada conforme protocolo institucional.

Protocolo de utilização Heliox®

O protocolo institucional para utilização da mistura hélio-oxigênio incluía pacientes com diagnóstico de broncoespasmo e/ou crise de sibilância que mantivessem escore de Wood ≥ 3 (Tabela 1) após 1 hora de tratamento convencional, independente da fração de oxigênio utilizada previamente.

Consideraram-se salbutamol, prednisolona, metilprednisolona, inalação com solução hipertônica, antibióticos, fisioterapia respiratória e oxigenoterapia como tratamento convencional. O tratamento convencional foi mantido mesmo após a introdução da mistura hélio-oxigênio.

Para a instalação da mistura hélio-oxigênio, foi utilizado torpedo de Heliox® na concentração 70:30 (70% de hélio e 30% de oxigênio) com máscara não reinalante específica (Figura 1) e fluxo em 10L/minuto. Os pacientes que não mantiveram $SpO_2 > 92\%$ com 30% O_2 tiveram a mistura enriquecida com 2 LO_2 , que totalizou 40% de oxigênio.



Figura 1. Máscara específica para utilização da mistura hélio-oxigênio

Pacientes que não mantivessem a $SpO_2 > 92\%$ com 40% de oxigênio e/ou que não apresentassem nenhuma melhora no escore de gravidade após 1 hora da utilização do Heliox® tiveram sua utilização suspensa.

Cálculo da amostra

Foi realizado cálculo de amostra baseado no estudo de Cambonie et al.,⁽⁴⁾ que assumiram média do escore de desconforto respiratório era de 5,4 e desvio padrão de 0,2. Assim, foi estimado que uma amostra de dez indivíduos era suficiente para detectar diferença mínima de 0,3 unidade no escore de desconforto, assumindo erro do tipo I a 5% e 90% de poder.

Análise de dados

As medidas foram descritas por gráficos de perfis individuais e médios, acompanhados dos intervalos de confiança. A avaliação da evolução das medidas do escore de Wood, da frequência cardíaca e da frequência respiratória foi feita por meio do teste *t* de Student para amostras pareadas.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, parecer 687.992, CAAE: 32371514.0.0000.0071.

RESULTADOS

Foram incluídos 20 pacientes internados na unidade de terapia intensiva de um hospital particular de São Paulo, nos meses de janeiro de 2012 a dezembro 2013, com diagnóstico de broncoespasmo e/ou crise de sibilância. A idade dos pacientes variou entre 1 e 158 meses, com mediana de 16 meses (intervalo interquartis - IIQ: 10 a 74 meses). O tempo médio da internação hospitalar foi de 5,7 dias (desvio padrão – DP – de 3,19). O tratamento medicamentoso não foi alterado em decorrência do estudo. Broncodilatadores (salbutamol) foi utilizado em 100% dos casos, corticosteroide oral (prednisolona) foi administrado em 14 (70%) ocasiões e 4 (20%) pacientes receberam corticosteroide endovenoso (metilprednisolona). Inalação com solução hipertônica foi prescrita para 30% dos pacientes e antibióticos para 80%. O tratamento considerado profilático foi mantido durante a internação em três pacientes, sendo que cada um deles recebeu um tipo de medicamentos diferente, a saber: montelucaste (Singulair®), propionato de fluticasona (Flixotide®) e fluticasona associado com salmeterol (Seretide®). Fisioterapia respiratória foi realizada em 100% dos pacientes. O tempo decorrente entre o início do tratamento convencional e a introdução do Heliox® apresentou uma mediana de 10 horas (3 a 53 horas).

As variáveis para avaliação do desfecho clínico estão apresentadas na tabela 2. Em dois casos, o tratamento com Heliox® foi associado à ventilação não invasiva. Houve suspensão do Heliox® devido à falha de tratamento em três (25%) pacientes – duas delas após 30 minutos e uma após 60 minutos. Destes, um necessitou de ventilação mecânica invasiva.

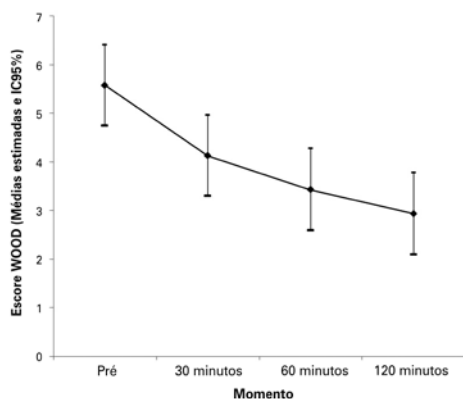
Tabela 2. Escore de gravidade, frequência cardíaca e respiratória nos momentos zero, 30, 60 e 120 minutos

	Momento (minutos)				Valor de p		
	Pre	30	60	120	30	60	120
Escore	5,6 (2,0)	4,1 (2,1)	3,4 (1,9)	2,9 (1,5)	<0,001	<0,001	<0,001
FC	152 (25,0)	141 (21,3)	141 (20,3)	138 (18,3)	0,011	0,33	0,12
FR	54 (13,4)	44 (11,3)	38 (10,3)	37 (10,3)	<0,001	<0,001	<0,001

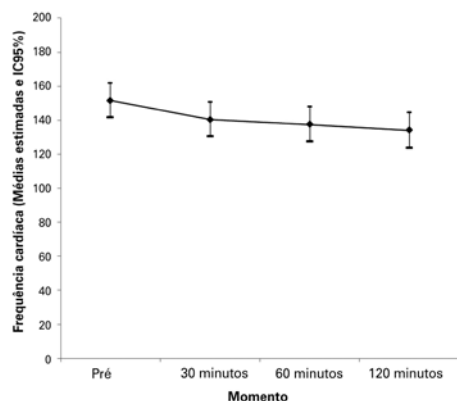
Resultados expressos em média (desvio padrão).

FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória.

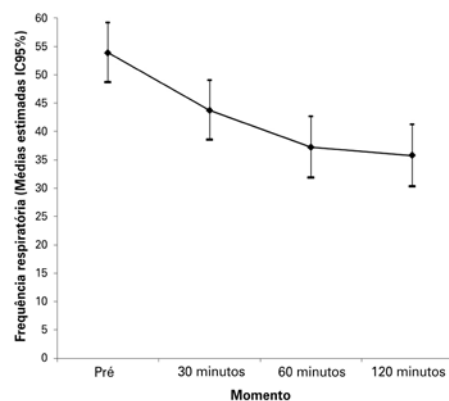
A média do escore de gravidade da doença no momento zero foi de 5,6 (DP: 2,0) e, no momento 120 minutos, foi 3,4 (DP: 2,0). Esta diferença encontrada no escore de gravidade foi estatisticamente significativa a partir dos 30 minutos ($p < 0,001$), conforme apresentado na figura 2. A avaliação da frequência cardíaca mostrou significância somente no primeiro momento do estudo, porém, esta relevância não foi sustentada (Figura 3). A variação da frequência respiratória apresentou evolução semelhante à do escore de gravidade, também mostrando significância a partir dos 30 minutos (Figura 4). Não observamos relação entre os dias de internação e o escore de gravidade ($r = 0,15$ e $p = 0,4$).



IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 2. Perfis médios do escore de Wood pelo tempo (pré, 30, 60 e 120 minutos)

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 3. Perfis médios da frequência cardíaca pelo tempo (pré, 30, 60 e 120 minutos)

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 4. Perfis médios da frequência respiratória pelo tempo (pré, 30, 60 e 120 minutos)

DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, é crescente o número de estudos que buscaram comprovar a eficácia da utilização da mistura hélio-oxigênio em doenças obstrutivas, como asma, bronquiolite e obstrução de vias aéreas.^(4,12-15,21,22) Nosso estudo mostra-se particularmente importante por trazer dados da população brasileira, da qual nota-se escassez de resultados sobre a aplicabilidade clínica da mistura hélio-oxigênio, principalmente no que diz respeito à população pediátrica.

Em um estudo de coorte da população brasileira, que incluiu 111 lactentes com diagnóstico de bronquiolite viral aguda, o tempo médio de internação foi de 9,5 dias. Nesse estudo, o tratamento da patologia foi convencional e não houve a utilização da mistura hélio-oxigênio.⁽²³⁾ Já estudo realizado com crianças asmáticas, também sem a utilização do Heliox®, o tempo médio de internação foi de 6,0 dias.⁽²⁴⁾ Em nosso estudo, o tempo médio de internação foi inferior, mas não sendo ainda possível afirmar que estes resultados estão associados à utilização do Heliox®. Liet et al., não observaram relação entre a utilização da mistura e a redução no tempo de internação.⁽²⁵⁾

Com relação ao tratamento empregado durante a internação, nosso estudo mostrou alta taxa de utilização de broncodilatador e corticoide oral, tratamento fortemente recomendado pelas *Global Initiatives for Asthma*.⁽²⁶⁾

Outra recomendação do *Global Initiatives for Asthma*,⁽²⁶⁾ seria a utilização da mistura hélio-oxigênio somente após 1 hora do início do tratamento medicamentoso convencional. Em nosso estudo, o tempo decorrido entre o início do tratamento medicamentoso e a instalação da mistura hélio-oxigênio foi de 10 horas. Este dado reforça o resultado de que a melhora dos pacientes estava relacionada à introdução do Heliox®, e não ao efeito medicamentoso.

Martinón-Torres et al., acompanharam crianças não intubadas com bronquiolite e concluíram que crianças que receberam Heliox® apresentaram melhora dos níveis de frequência respiratória e cardíaca, além de permanecerem por menos tempo na unidade de terapia intensiva.⁽²⁷⁾ Nas crianças incluídas em nosso estudo, além do escore de desconforto, acompanhamos as frequências respiratória e cardíaca. A utilização da mistura hélio-oxigênio mostrou redução significativa no escore de desconforto respiratório e da frequência respiratória dos nossos pacientes nos primeiros 30 minutos de utilização, havendo redução contínua até 120 minutos.

A melhora do escore de desconforto mais significativa nos primeiros 30 minutos pode ser atribuída à alteração do padrão do fluxo aéreo, que se torna mais laminar com a utilização do Heliox®. Porém, a melhora progressiva das crianças ao longo do tempo pode estar relacionada à melhor deposição pulmonar da droga inalatória (broncodilatadores) com a utilização do Heliox®.

Estes dados confirmam os resultados de Kress et al., que realizaram estudo randomizado com 45 crianças asmáticas, das quais 22 receberam albuterol com Heliox®, e 23 com oxigênio. Eles observaram melhora estatisticamente significativa no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) no grupo Heliox®.⁽²⁸⁾ Braun Filho et al., compararam a administração de broncodilatadores de forma convencional com a administração de medicação inalatória com a mistura de gás hélio e observaram que a utilização do Heliox® diminui o risco de permanência do paciente em sala de observação.⁽²⁹⁾

Em nosso estudo, três pacientes não apresentaram melhora do escore de desconforto, tendo o Heliox® sido suspenso: um deles utilizou ventilação mecânica invasiva. Em dois casos de sucesso, houve associação de ventilação não invasiva. Com boa resposta, esta associação está indicada, já que o Heliox® e a ventilação mecânica não invasiva são considerados terapias sinérgicas e complementares; ressalta-se, porém, que a necessidade de ventiladores preparados para receber a mistura limita o processo. Martinón-Torres et al., realizaram um estudo randomizado e *crossover* em 12 lactentes com diagnóstico de bronquiolite, constatando melhora significativa da SpO₂ e do trabalho respiratório, quando a ventilação mecânica não invasiva foi associada ao Heliox®.⁽³⁰⁾ Revisão sobre a utilização de ventilação mecânica não invasiva com Heliox® reforça o papel complementar das duas terapias, expondo que a associação das duas pode garantir um futuro bastante promissor para o tratamento de várias patologias.⁽¹⁹⁾

Estudos recentes têm demonstrado que a utilização do Heliox® com cânula nasal de alto fluxo influenciam

significativamente na melhora da oxigenação e da frequência respiratória, podendo ser uma alternativa de sucesso no futuro, uma vez que demanda equipamentos mais acessíveis do que os ventiladores microprocessados utilizados na ventilação mecânica não invasiva.^(31,32)

Em nosso estudo, optamos por observar os casos de broncoespasmo e as crises de sibilância, patologias em que o Heliox® melhora a troca gasosa, diminui o esforço respiratório e previne a reintubação.⁽³³⁾

Nosso protocolo incluiu crianças que mantivessem o escore de gravidade de moderado a grave após 1 hora de tratamento convencional. Isso limitou bastante o número de crianças incluídas no estudo, pois a maioria das crianças com patologias obstrutivas melhora com a intervenção convencional na primeira hora. Outra limitação do estudo é ter sido retrospectivo, o que limita os resultados e suas interpretações.

Ainda hoje não há consenso sobre a utilização da mistura hélio-oxigênio, e a grande dificuldade de conclusão está na diferença do desenho dos estudos, critérios de inclusão, gravidade da doença, tratamento e tempo do início da intervenção.⁽³⁴⁾

CONCLUSÃO

A utilização do Heliox® em crianças com doenças obstrutivas teve desfechos positivos, com redução significativa no escore do desconforto e frequência respiratória nos primeiros 30 minutos de utilização. Portanto, o Heliox® pode ser considerado como suporte no tratamento de pacientes com insuficiência respiratória de causas obstrutivas.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

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

Santos E: <https://orcid.org/0000-0003-4357-5114>

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

REFERÊNCIAS

1. Hess DR, Fink JB, Venkataraman ST, Kim IK, Myers TR, Tano BD. The history and physics of heliox. *Respir Care*. 2006;51(6):608-12. Review.
2. Jolliet P, Tassaux D. Helium-oxygen ventilation. *Respir Care Clin N Am*. 2002;8(2):295-307. Review.
3. Myers TR. Use of heliox in children. *Respir Care*. 2006;51(6):619-31. Review.
4. Cambonie G, Milési C, Fournier-Favre S, Counil F, Jaber S, Picaud JC, et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest*. 2006;129(3):676-82.
5. Fink JB. Opportunities and risks of using heliox in your clinical practice. *Respir Care*. 2006;51(6):651-60. Review.
6. Moraa I, Sturman N, McGuire T, van Driel ML. Heliox for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD006822. Review.

7. Ho AM, Dion PW, Karmakar MK, Chung DC, Tay BA. Use of heliox in critical upper airway obstruction. Physical and physiologic considerations in choosing the optimal helium: oxygen mix. *Resuscitation*. 2002;52(3):297-300.
8. Barach AL, Eckman M. The effects of inhalation of helium mixed with oxygen on the mechanics of respiration. *Ann Inter Med*. 1935;9:739-65.
9. Papamoschou D. Theoretical validation of the respiratory benefits of helium-oxygen mixtures. *Respir Physiol*. 1995;99(1):183-90.
10. Rogers MC. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1996.
11. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: a national clinical guideline [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Thoracic Society; 2008. Revised 2012 Jan [cited 2018 Jan 17]. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2012/>
12. Gupta VK, Cheifetz IM. Heliox administration in the pediatric intensive care unit: an evidence-based review. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(2):204-11. Review.
13. Frazier MD, Cheifetz IM. The role of heliox in paediatric respiratory disease. *Paediatric Respir Rev*. 2010;11(1):46-53; quiz 53. Review.
14. Kim IK, Saville AL, Sikes KL, Corcoran TE. Heliox-driven albuterol nebulization for asthma exacerbation: an overview. *Respir Care*. 2006;51(6):613-8. Review.
15. Brandão DC, Britto MC, Pessoa MF, de Sá RB, Alcoforado L, Matos LO, et al. Heliox and forward-leaning posture improve the efficacy of nebulized bronchodilator in acute asthma: a randomized trial. *Respir Care*. 2011;56(7):947-52.
16. Piva JP, Menna Barreto SS, Zelmanovitz F, Amantéa S, Cox P. Heliox versus oxygen for nebulized aerosol therapy in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care*. 2002;3(1):6-10.
17. Venkataraman ST. Heliox during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2006;51(6):632-9. Review.
18. Dhand R. Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(1):27-38. Review.
19. Martínón-Torres F. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in children. *J Crit Care*. 2012;27(2):220. e1-9. Review.
20. Yılmaz S, Daglioglu K, Yildizdas D, Bayram I, Gumurdulu D, Polat S. The effectiveness of heliox in acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Med*. 2013;8(1):46-52.
21. Kass JE, Castriotta RJ. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest*. 1995;107(3):757-60.
22. Grosz AH, Jacobs IN, Cho C, Schears GJ. Use of helium-oxygen mixtures to relieve upper airway obstruction in a pediatric population. *Laryngoscope*. 2001;111(9):1512-4.
23. Rubin FM, Fisher GB. [Clinical and transcutaneous oxygen saturation characteristics in hospitalized infants with acute viral bronchiolitis]. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(5):435-42. Portuguese.
24. Veras TN, Sakae TM. [Characteristics of children hospitalized with severe asthma in Southern Brazil]. *Scientia Medica (Porto Alegre)*. 2010;20(3):223-7. Portuguese.
25. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD006915. Review.
26. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. United States: GINA; 2015 [cited 2018 Apr 12]. Available from: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf
27. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics*. 2002;109(1):68-73.
28. Kress JP, Noth I, Gehlback BK, Barman N, Pohlman AS, Miller A, et al. The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1317-21.
29. Braun Filho LR, Amantéa SR, Becker A, Vitola L, Marta VF, Krumenauer R. Use of helium-oxygen mixture (Heliox®) in the treatment of obstructive lower airway disease in a pediatric emergency department. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):424-8.
30. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: a crossover study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1190-5.
31. Morgan SE, Vukin K, Mosakowski S, Solano P, Stanton L, Lester L, et al. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirus-related respiratory infection and severe acute air-flow obstruction. *Respir Care*. 2014;59(11):e166-70.
32. Seliem W, Sultan AM. Heliox delivered by high flow nasal cannula improves oxygenation in infants with respiratory syncytial virus acute bronchiolitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):56-61.
33. Beurskens CJ, Wösten-van Asperen RM, Preckel B, Juffermans NP. The potential of heliox as a therapy for acute respiratory distress syndrome in adults and children: a descriptive review. *Respiration*. 2015;89(2):166-74. Review.
34. Gentile MA. Inhaled medical gases: more to breathe than oxygen. *Respir Care*. 2011;56(9):1341-57; discussion 1357-9. Review.