

Rafael Ladeira Rosa Bocchile<sup>1</sup>, Denise Carnieli Cazati<sup>1</sup>, Karina Tavares Timenetsky<sup>1</sup>, Ary Serpa Neto<sup>1,2</sup>

1. Departamento de Terapia Intensiva, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.  
2. Departamento de Terapia Intensiva e Laboratório Experimental de Terapia Intensiva e Anestesiologia, Centro Médico Acadêmico, Universidade de Amsterdã - Amsterdã, Holanda.

## Efeitos do uso de cateter nasal de alto fluxo na intubação e na reintubação de pacientes críticos: revisão sistemática, metanálise e análise de sequência de ensaios

*The effects of high-flow nasal cannula on intubation and re-intubation in critically ill patients: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis*

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a eficácia do cateter nasal de alto fluxo na prevenção de intubação e reintubação de pacientes críticos em comparação com oxigenoterapia convencional ou ventilação não invasiva.

**Métodos:** Esta revisão sistemática foi realizada por meio de busca eletrônica em bancos de dados incluindo trabalhos publicados entre 1966 e abril de 2018. O desfecho primário foi a necessidade de intubação ou reintubação. Os desfechos secundários foram escalonamento de terapia, mortalidade no seguimento mais longo, mortalidade hospitalar e necessidade de ventilação não invasiva.

**Resultados:** Dezesete estudos com 3.978 pacientes foram incluídos. Não houve redução na necessidade de intubação ou reintubação (OR 0,72; IC95%

0,52 – 1,01;  $p = 0,056$ ). Não houve diferença no escalonamento de terapia (OR 0,80; IC95% 0,59 – 1,08;  $p = 0,144$ ), na mortalidade no seguimento mais longo (OR 0,94; IC95% 0,70 – 1,25;  $p = 0,667$ ), na mortalidade hospitalar (OR 0,84; IC95% 0,56 – 1,26;  $p = 0,391$ ) ou na necessidade de ventilação não invasiva (OR 0,64; IC95% 0,39 – 1,05,  $p = 0,075$ ). Na análise sequencial de ensaios, o número de eventos incluídos foi menor que o tamanho ótimo de informação, com erro tipo I global  $> 0,05$ .

**Conclusão:** No presente estudo e no cenário avaliado, o cateter nasal de alto fluxo não foi associado com redução na necessidade de intubação ou reintubação em pacientes críticos.

**Descritores:** Cateteres; Oxigenoterapia; Ventilação não invasiva; Intubação intratraqueal

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 8 de maio de 2018  
Aceito em 26 de julho de 2018

### Autor correspondente:

Ary Serpa Neto  
Departamento de Terapia Intensiva  
Hospital Israelita Albert Einstein  
Avenida Albert Einstein, 700  
CEP: 05652-900 - São Paulo(SP), Brasil  
E-mail: aryserpa@terra.com.br

**Editor responsável:** Pedro Póvoa

DOI 10.5935/0103-507X.20180070

## INTRODUÇÃO

Um suprimento de oxigênio com fluxo superior a 6L por minuto é considerado terapia de alto fluxo; contudo, nas condições habituais de tratamento, este suprimento em geral não é aquecido ou umidificado e pode chegar a um fluxo máximo de 15L/min.<sup>(1)</sup> O uso de um cateter nasal de alto fluxo (CNAF) permite fluxos de até 60L/min em razão do uso de aquecedor e umidificador.<sup>(2)</sup> Este ar aquecido proporciona umidade relativa de 100%, que melhora a ação do epitélio mucociliar e permite melhor conforto do paciente.

Podem-se salientar os seguintes efeitos fisiológicos do CNAF: redução do espaço morto anatômico; diminuição da resistência das vias aéreas; aumento da complacência pulmonar; melhora da higiene brônquica; e manutenção de um certo nível de pressão positiva ao final da expiração (cerca de 3 - 6cmH<sub>2</sub>O).<sup>(1-6)</sup> Clinicamente, estes efeitos fisiológicos se traduzem em diminuição do trabalho respiratório e alívio da hipoxemia.<sup>(1-6)</sup> Além disto, algumas de suas



vantagens incluem o conforto relatado pelo paciente em comparação à oxigenoterapia convencional ou à ventilação não invasiva (VNI), além da diminuição na sensação de dispneia, que pode ser explicada pelo alto fluxo inspiratório.<sup>(4)</sup>

Estudos recentes sugerem a aplicação do CNAF primariamente para casos de insuficiência respiratória hipoxêmica, após extubação de pacientes clínicos e cirúrgicos, quando o uso de VNI é contraindicado ou quando não há adaptação ao seu uso, e em situações especiais, como cuidados paliativos e alívio da dispneia.<sup>(1-4)</sup> Em geral, o CNAF pode ser também utilizado como alternativa segura em casos de insuficiência respiratória hipoxêmica e para evitar a intubação em pacientes críticos, em comparação com a oxigenoterapia convencional ou a VNI.<sup>(6-8)</sup>

Conduzimos uma metanálise para avaliar os efeitos do CNAF na necessidade de intubar ou reintubar pacientes adultos críticos em comparação com a oxigenoterapia convencional ou VNI. Nossa hipótese é a de que o uso de CNAF se associa com diminuição da necessidade de intubar ou reintubar.

## MÉTODOS

### Estratégia de busca

Esta revisão sistemática foi realizada por meio de buscas nos bancos eletrônicos de dados PubMed, Web of Science, *Cumulative Index of Nursing and Allied Health*® (CINAHL®) e CENTRAL, por trabalhos publicados entre 1966 e abril de 2018; a busca foi conduzida por dois investigadores independentes em condição cega. Utilizou-se estratégia de busca que incorporou os seguintes descritores com utilização de termos segundo a sistemática *Medical Subject Headings* (MeSH) (“*high flow nasal oxygen*” OR “*high flow nasal cannula*” OR “HFNO” OR “HFNC” OR “*high flow oxygen*”). Todos os artigos recuperados por esta estratégia foram triados quanto à sua relevância, por meio do título e do resumo. Para os artigos potencialmente relevantes, obteve-se o texto completo para revisão; as referências desses artigos e de publicações relacionadas e metanálises foram inspecionadas, tendo sido pesquisados os títulos potencialmente relevantes. Não se estabeleceram quaisquer outras limitações para a pesquisa.

### Seleção dos estudos

Utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados; população constituída por pacientes adultos (idade ≥ 18 anos); e comparação do uso de CNAF; com VNI ou com oxigenoterapia convencional

(cateter nasal ou máscara facial). Excluíram-se os ensaios cruzados, ou estudos com foco na utilização de CNAF durante procedimentos ou durante cuidados paliativos.

### Extração dos dados e aferição da qualidade

Dois investigadores conduziram independentemente a busca nos bancos eletrônicos de dados e extraíram as informações para uma base de dados desenvolvida especificamente para o estudo. Um terceiro investigador foi chamado a participar em caso de discordância entre os dois primeiros investigadores. O risco de viés nos estudos foi avaliado por meio da ferramenta Cochrane Risk-of-Bias Tool. Os estudos indicados como de baixo risco de viés foram aqueles que, nesta análise, revelaram ter um risco baixo de apresentar viés em todos os domínios.

### Desfechos

O desfecho primário foi a necessidade de intubação ou reintubação durante o seguimento. Avaliaram-se, também, os seguintes desfechos secundários: (1) necessidade de escalonamento da terapia (definido como necessidade de VNI ou ventilação invasiva no grupo com CNAF; de ventilação invasiva no grupo com VNI; e de VNI, CNAF ou ventilação invasiva no grupo com oxigenoterapia convencional); (2) mortalidade no seguimento mais longo (definida como a mortalidade relatada no último seguimento); (3) mortalidade hospitalar; e (4) necessidade de VNI (avaliada nos grupos com CNAF e oxigenoterapia convencional).

### Plano de análise

O grupo tratamento, no presente estudo, foi tratado com CNAF, enquanto o grupo controle foi o de pacientes tratados com VNI ou oxigenoterapia convencional (independentemente da interface utilizada para fornecer a terapia). Todas as análises foram estratificadas segundo o tipo de desfecho primário, a saber: intubação ou reintubação. Em relação ao controle, consideraram-se os seguintes grupos: VNI ou oxigenoterapia convencional. Os principais achados foram estratificados segundo o tipo de desfecho relatado pelos estudos (intubação *versus* reintubação).

### Análise estatística

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática foram incluídos na metanálise. Para os dados dicotomizados, calculou-se a *odds ratio* (OR) para os estudos individuais com utilização de modelo de efeitos randômicos, segundo DerSimonian-Laird, e os resultados foram plotados

em gráficos de floresta. A heterogeneidade foi medida por  $I^2$ , que descreve a porcentagem total de variação entre os estudos que é devida à heterogeneidade, e não ao acaso. O  $I^2$  foi calculado segundo a fórmula a seguir:  $I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$ , onde  $Q$  é a estatística de heterogeneidade de Cochrane. Os resultados de 0% representam ausência de heterogeneidade enquanto valores mais elevados representam maior heterogeneidade.

Conduziu-se análise de subgrupo ao considerar o tipo de controle utilizado (VNI *versus* oxigenoterapia convencional). Além disto, utilizou-se o método *leave-one-out* para avaliar a validade e a coerência dos resultados do desfecho primário. Conduzimos também análise de sensibilidade, segundo a indicação do CNAF (após extubação de pacientes cirúrgicos, após extubação de pacientes clínicos, insuficiência respiratória em pacientes cirúrgicos e insuficiência respiratória em pacientes clínicos). Para testar e relatar a qualidade da evidência, utilizamos o método *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE).

Como o tamanho de evento necessário para uma metanálise muito precisa é, no mínimo, tão grande quanto para um ensaio randomizado controlado com poder adequado, o tamanho de evento necessário para esta metanálise foi calculado com base em: taxa de intubação de 20% no grupo controle, redução de risco relativo de 25%, poder de 90% e erro tipo I de 5%. Escolhemos redução de risco de 25% para ter poder apropriado para detectar um efeito, mesmo que pequeno, porém clinicamente importante. Assim, foi necessária a inclusão de pelo menos 1.262 eventos. Realizamos uma análise sequencial de ensaios (TSA; programa TSA versão 0.9 Beta; Copenhagen Trial Unit, Copenhagen, Dinamarca) com utilização do tamanho de evento ideal para ajudar a construir limites de monitoramento sequencial para a metanálise. Os limites foram estabelecidos para restringir o erro tipo I global a 5%. Como análise da sensibilidade, conduzimos uma TSA considerando erro tipo I mais restrito, de 1%, visto que esta abordagem mais conservadora pode ser apropriada para metanálise de pequenos ensaios. Como análise adicional de sensibilidade, conduzimos duas TSAs independentes, segundo a indicação para o CNAF (após extubação *versus* insuficiência respiratória hipoxêmica).

Todas as análises foram realizadas com utilização dos programas Review Manager v. 5.1.1 e R v.3.4.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria). Para todas as análises, consideraram-se significantes os valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Identificação do estudo

A busca inicial gerou 1.184 estudos (678 do PubMed, 16 da Web of Science, 237 da CINAHL e 23 da CENTRAL) (Figura 1). Após remover as duplicatas, avaliaram-se os resumos de 737 estudos, dos quais excluíram-se 651. Subsequentemente, analisaram-se os textos completos dos 86 estudos remanescentes. Destes, 69 foram excluídos pelas seguintes razões: ensaios clínicos não randomizados ( $n = 55$ ); delineamento cruzado ( $n = 7$ ); ensaios conduzidos durante intubação orotraqueal ( $n = 4$ ); ensaios conduzidos durante outros procedimentos ( $n = 2$ ); e ensaios conduzidos em pacientes sob cuidados paliativos ( $n = 1$ ). Consequentemente, incluíram-se, nesta revisão sistemática, 17 estudos (total de 3.978 pacientes) (Tabela 1).<sup>(5-21)</sup>

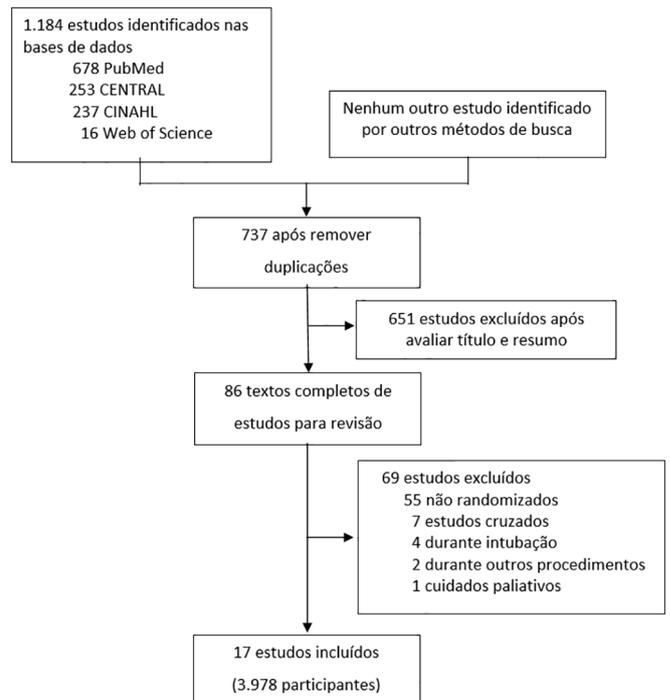


Figura 1 - Fluxograma do estudo. CINAHL - Cumulative Index of Nursing and Allied Health.

### Características do estudo

As características do estudo são relatadas na tabela 1. Em sua maioria, os ensaios incluídos eram multicêntricos (53%) e utilizaram oxigenoterapia convencional no grupo controle (76,5%). O número de pacientes em cada braço do estudo variou de 14 a 416 participantes, sendo a média

**Tabela 1** - Características dos estudos incluídos

Estudos	Multicêntrico	Grupo controle	Número de pacientes		Desfecho primário
			Grupo CNAF	Grupo controle	
Após extubação em pacientes clínicos					
Hernández <sup>(8)</sup>	Sim	VNI	290	314	Reintubação em 72 horas
Fernandez <sup>(19)</sup>	Sim	Oxigênio	78	77	Insuficiência respiratória em 72 horas
Hernández <sup>(20)</sup>	Sim	Oxigênio	264	263	Reintubação em 72 horas
Maggiore <sup>(21)</sup>	Sim	Oxigênio	53	52	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> após 24 horas
Após extubação em pacientes cirúrgicos					
Brainard <sup>(11)</sup>	Não	Oxigênio	18	26	Complicações pulmonares
Ansari <sup>(15)</sup>	Não	Oxigênio	28	31	Teste de caminhada de 6 minutos
Corley <sup>(16)</sup>	Não	Oxigênio	81	74	Atelectasia no raio X de tórax
Futier <sup>(17)</sup>	Sim	Oxigênio	108	112	Hipoxemia
Parke <sup>(18)</sup>	Não	Oxigênio	169	171	SpO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> no terceiro dia
Insuficiência respiratória hipoxêmica em pacientes clínicos					
Frat <sup>(6)</sup>	Sim	VNI/Oxigênio	106	94 / 110	Necessidade de VM em 28 dias
Rittayamai <sup>(7)</sup>	Não	Oxigênio	20	20	Níveis de dispneia
Azevedo <sup>(9)</sup>	Não	VNI	14	16	Necessidade de intubação
Bell <sup>(10)</sup>	Sim	Oxigênio	48	52	Redução da FR
Parke <sup>(12)</sup>	Não	Oxigênio	29	27	Não especificado
Jones <sup>(13)</sup>	Não	Oxigênio	165	138	Necessidade de VNI ou VM
Lemiale <sup>(14)</sup>	Sim	Oxigênio	52	48	Necessidade de VNI ou VM
Insuficiência respiratória hipoxêmica em pacientes cirúrgicos					
Stéphan et al. <sup>(5)</sup>	Sim	VNI	414	416	Falha do tratamento

CNAF - cateter nasal de alto fluxo; VNI - ventilação não invasiva; PaO<sub>2</sub> - pressão parcial de oxigênio; FiO<sub>2</sub> - fração inspirada de oxigênio; SpO<sub>2</sub> - oximetria de pulso; VM - ventilação mecânica; FR - frequência respiratória.

de idade dos participantes de  $63,9 \pm 5,1$  anos. Os desfechos primários variaram segundo os estudos avaliados. O risco de viés nos estudos é relatado nas figuras 1S e 2S (Material suplementar). A maioria dos ensaios mostrou baixo risco de viés de seleção. Contrastantemente, nenhum dos ensaios teve participantes ou equipe de avaliação cegos quanto à terapia, considerando-se a natureza da intervenção; somente dois ensaios tiveram avaliação cega dos desfechos. Quanto aos demais componentes avaliados, a maioria dos ensaios teve baixo risco de viés.

### Desfecho primário

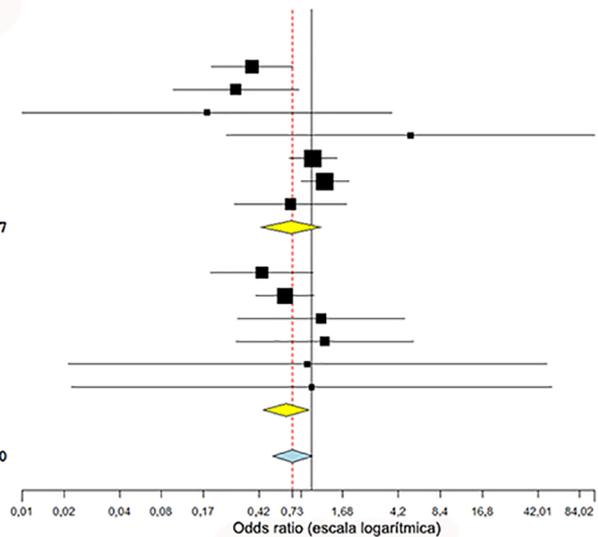
Dentre os ensaios, 13 avaliaram a necessidade de intubação e reintubação. No grupo com CNAF, 214, dos 1.735 pacientes, e 304, dos 1.820 pacientes do grupo controle, tiveram intubação ou reintubação durante o seguimento (OR 0,72; IC95% 0,52 – 1,01;  $p = 0,056$ ) (Figura 2). Ocorreu redução na necessidade de intubação (OR 0,66; IC95% 0,45 – 0,96;  $p = 0,031$ ), porém não na de reintubação (OR 0,71; IC95% 0,43 – 1,18;  $p = 0,185$ ). A análise mostrou leve heterogeneidade ( $I^2 = 43\%$ ;  $p =$

$0,051$ ), predominantemente no subgrupo com reintubação ( $I^2 = 65\%$ ;  $p = 0,009$  versus  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,799$  no grupo intubação) (Figura 2). A análise *leave-one-out* confirmou a coerência dos achados conforme mostra a figura 3S (Material suplementar).

### Desfechos secundários

Não ocorreram diferenças entre os grupos em relação à necessidade de escalonamento da terapia (OR 0,80; IC95% 0,59 – 1,08;  $p = 0,144$ ). Contudo, no subgrupo de pacientes nos quais a necessidade de intubação foi avaliada como desfecho primário, ocorreu redução na necessidade de escalonamento da terapia (OR 0,61; IC95% 0,42 – 0,89;  $p = 0,010$ ). A heterogeneidade encontrada na análise foi também leve ( $I^2 = 40\%$ ;  $p = 0,055$ ) e predominantemente no subgrupo reintubação ( $I^2 = 50\%$ ;  $p = 0,050$  versus  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,576$  no grupo intubação) (Figura 3A). Mais ainda, não se identificou qualquer diferença na mortalidade no seguimento mais longo (OR 0,94; IC95% 0,70 – 1,25;  $p = 0,667$ ), o que foi coerente nos dois subgrupos analisados. Não se identificou heterogeneidade na

Estudos	Estimativa	IC95%	Ev / Trt	Ev / Ctrl
Hernández 1	0,374	(0,192, 0,730)	13/264	32/263
Maggiore	0,287	(0,102, 0,808)	6/53	16/52
Corley	0,178	(0,008, 3,767)	0/81	2/74
Parke a	5,119	(0,244, 107,432)	2/169	0/171
Stéphan	1,026	(0,692, 1,521)	58/414	57/416
Hernández 2	1,247	(0,842, 1,848)	66/290	60/314
Fernandez	0,707	(0,279, 1,788)	9/78	12/77
<b>Subgrupo reintubação (I<sup>2</sup> = 65%; p = 0,009)</b>	<b>0,711</b>	<b>(0,429, 1,177)</b>	<b>154/1349</b>	<b>179/1367</b>
Jones	0,440	(0,188, 1,030)	9/165	16/138
Frat	0,643	(0,398, 1,038)	40/106	99/204
Lemiale	1,170	(0,295, 4,640)	5/52	4/48
Azevedo	1,250	(0,289, 5,407)	6/14	6/16
Parke b	0,932	(0,018, 48,618)	0/29	0/27
Rittayamai	1,000	(0,019, 52,849)	0/20	0/20
<b>Subgrupo intubação (I<sup>2</sup> = 0%; p = 0,799)</b>	<b>0,657</b>	<b>(0,449, 0,963)</b>	<b>60/386</b>	<b>125/453</b>
<b>Global (I<sup>2</sup>=43%; p = 0,051)</b>	<b>0,725</b>	<b>(0,522, 1,008)</b>	<b>214/1735</b>	<b>304/1820</b>



**Figura 2** - Gráfico de floresta comparando os efeitos do cateter nasal de alto fluxo com o grupo controle para o desfecho primário (necessidade de intubação ou reintubação). IC95% - intervalo de confiança de 95%; Ev - eventos; Trt - tratamento; Ctrl - controle.

análise ( $I^2 = 16\%$ ;  $p = 0,300$ ) (Figura 3B). Não se identificaram diferenças, em termos de mortalidade hospitalar (OR 0,84; IC95% 0,56 - 1,26,  $p = 0,391$ ), independentemente do subgrupo analisado. Foi moderada a heterogeneidade na análise ( $I^2 = 40\%$ ;  $p = 0,136$ ), principalmente no subgrupo intubação ( $I^2 = 76\%$ ;  $p = 0,041$ ) (Figura 3C). Finalmente, não se observou qualquer diferença na necessidade de VNI entre os grupos (OR 0,64; IC95% 0,39 - 1,05;  $p = 0,075$ ); entretanto, no subgrupo de pacientes nos quais se avaliou a necessidade de intubação, ocorreu diminuição na necessidade de utilizar VNI (OR 0,49; IC95% 0,30 - 0,82;  $p = 0,007$ ). A heterogeneidade encontrada na análise também foi leve ( $I^2 = 35\%$ ;  $p = 0,140$ ) e predominantemente no subgrupo reintubação ( $I^2 = 40\%$ ;  $p = 0,172$  versus  $I^2 = 13\%$ ;  $p = 0,331$ , no grupo intubação) (Figura 3D).

### Análise de subgrupos

O uso de CNAF se associou com necessidade diminuída de intubação apenas quando comparado à oxigenoterapia convencional (OR 0,54; IC95% 0,39 - 0,74), porém não em comparação com VNI (OR 0,98; IC95% 0,70 - 1,35;  $p$  para interação = 0,010), semelhantemente ao encontrado para escalonamento da terapia (OR 0,66; IC95% 0,45 - 0,97, em comparação com oxigenoterapia convencional, e OR 0,98; IC95% 0,70 - 1,35, em comparação à VNI;  $p$  para a interação = 0,045) (Tabela 1S - Material suplementar). Não se encontrou qualquer outra interação entre o efeito do CNAF e o controle utilizado.

O uso de CNAF se associou com redução da incidência do desfecho primário apenas no subgrupo que utilizou CNAF em razão de insuficiência respiratória hipoxêmica em pacientes clínicos (OR 0,66; IC95% 0,45 - 0,96;  $p = 0,031$ ) (Figura 4S - Material suplementar).

### Qualidade da evidência e análise sequencial de ensaios

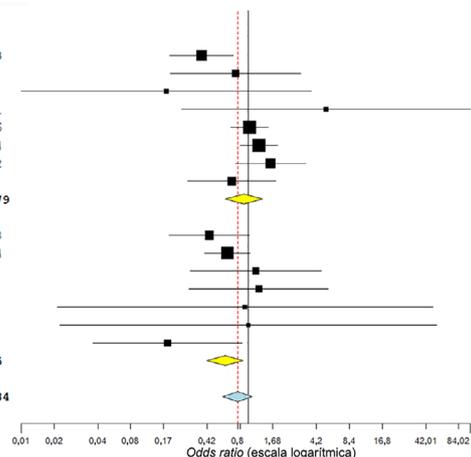
A qualidade da evidência com base na metodologia GRADE é apresentada na tabela 2S (Material suplementar). Para todos os desfechos, a qualidade da evidência foi avaliada como moderada. Avaliaram-se 518 eventos, o que é menor do que o tamanho ideal de evento estimado (1.262 eventos), e a TSA indicou erro tipo I global > 5% para o resultado da metanálise (Figura 4). O mesmo achado persistiu quando se utilizou um limite para o erro tipo I global de 1% e quando se procedeu à estratificação, segundo a indicação (Figuras 5S e 6S - Material Suplementar).

### DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito do uso de CNAF na prevenção de intubação orotraqueal e reintubação em pacientes críticos quando comparado com a oxigenoterapia convencional e o uso de VNI. Neste grupo de pacientes, o uso de CNAF reduziu a necessidade de intubação, porém não a de reintubação. Mais ainda, não houve diferença entre os grupos em termos de necessidade de escalonamento da terapia, mortalidade no seguimento mais longo ou mortalidade hospitalar. Uma análise

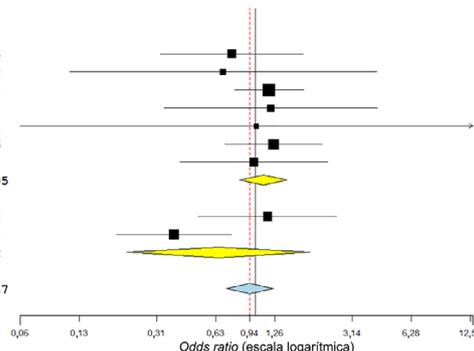
**A**

Estudos	Estimativa	(IC95%)	Ev / Trt	Ev / Ctrl
Hernández 1	0,374	(0,192, 0,730)	13/264	32/263
Maggiore	0,767	(0,194, 3,033)	4/53	5/52
Corley	0,178	(0,008, 3,767)	0/81	2/74
Parke a	5,119	(0,244, 107,432)	2/169	0/171
Stéphan	1,026	(0,692, 1,521)	58/414	57/416
Hernández 2	1,247	(0,842, 1,848)	66/290	60/314
Futier	1,591	(0,758, 3,338)	20/108	14/112
Fernandez	0,707	(0,279, 1,788)	9/78	12/77
<b>Subgrupo reintubação (I<sup>2</sup>=50%; p = 0,050)</b>	<b>0,911</b>	<b>(0,613, 1,354)</b>	<b>172/1457</b>	<b>182/1479</b>
Jones	0,440	(0,188, 1,030)	9/165	16/138
Frat	0,643	(0,398, 1,038)	40/106	99/204
Lemiale	1,170	(0,295, 4,640)	5/52	4/48
Azevedo	1,250	(0,289, 5,407)	6/14	6/16
Parke b	0,932	(0,018, 48,618)	0/29	0/27
Rittayamai	1,000	(0,019, 52,849)	0/20	0/20
Bell	0,183	(0,038, 0,882)	2/48	10/52
<b>Subgrupo intubação (I<sup>2</sup>=0%; p = 0,576)</b>	<b>0,612</b>	<b>(0,422, 0,887)</b>	<b>62/434</b>	<b>135/505</b>
<b>Global (I<sup>2</sup>=40%; p = 0,055)</b>	<b>0,796</b>	<b>(0,586, 1,081)</b>	<b>234/1891</b>	<b>317/1984</b>



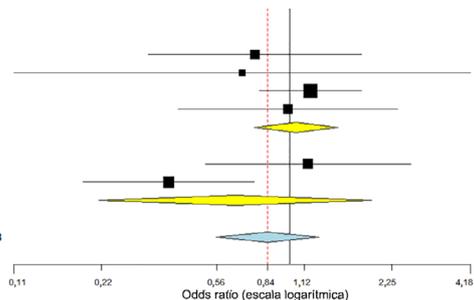
**B**

Estudos	Estimativa	(IC95%)	Ev / Trt	Ev / Ctrl
Hernández 1	0,757	(0,326, 1,758)	10/264	13/263
Futier	0,686	(0,112, 4,185)	2/108	3/112
Hernández 2	1,177	(0,784, 1,767)	59/290	56/314
Maggiore	1,200	(0,343, 4,204)	6/53	5/52
Parke a	1,012	(0,063, 16,311)	1/169	1/171
Stéphan	1,239	(0,702, 2,190)	28/414	23/416
Fernandez	0,985	(0,412, 2,352)	12/78	12/77
<b>Subgrupo reintubação (I<sup>2</sup>=0%; p = 0,967)</b>	<b>1,100</b>	<b>(0,833, 1,453)</b>	<b>118/1376</b>	<b>113/1405</b>
Jones	1,155	(0,512, 2,603)	15/165	11/138
Frat	0,383	(0,194, 0,755)	12/106	51/204
<b>Subgrupo intubação (I<sup>2</sup>=76%; p = 0,041)</b>	<b>0,649</b>	<b>(0,220, 1,913)</b>	<b>27/271</b>	<b>62/342</b>
<b>Global (I<sup>2</sup>=16%; p = 0,0300)</b>	<b>0,939</b>	<b>(0,705, 1,250)</b>	<b>145/1647</b>	<b>175/1747</b>



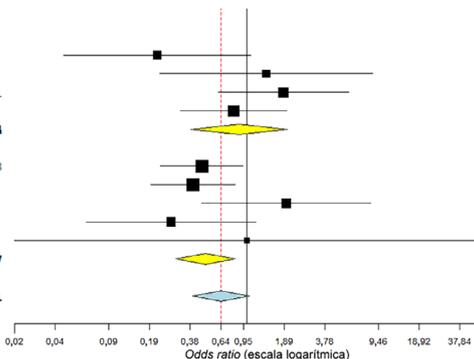
**C**

Estudos	Estimativa	(IC95%)	Ev / Trt	Ev / Ctrl
Hernández 1	0,757	(0,326, 1,758)	10/264	13/263
Futier	0,686	(0,112, 4,185)	2/108	3/112
Hernández 2	1,177	(0,784, 1,767)	59/290	56/314
Fernandez	0,985	(0,412, 2,352)	12/78	12/77
<b>Subgrupo reintubação (I<sup>2</sup>=0%; p = 0,774)</b>	<b>1,052</b>	<b>(0,755, 1,465)</b>	<b>83/740</b>	<b>84/766</b>
Jones	1,155	(0,512, 2,603)	15/165	11/138
Frat	0,383	(0,194, 0,755)	12/106	51/204
<b>Subgrupo intubação (I<sup>2</sup>=76%; p = 0,041)</b>	<b>0,649</b>	<b>(0,220, 1,913)</b>	<b>27/271</b>	<b>62/342</b>
<b>Global (I<sup>2</sup>=40%; p = 0,136)</b>	<b>0,837</b>	<b>(0,558, 1,256)</b>	<b>110/1011</b>	<b>146/1108</b>

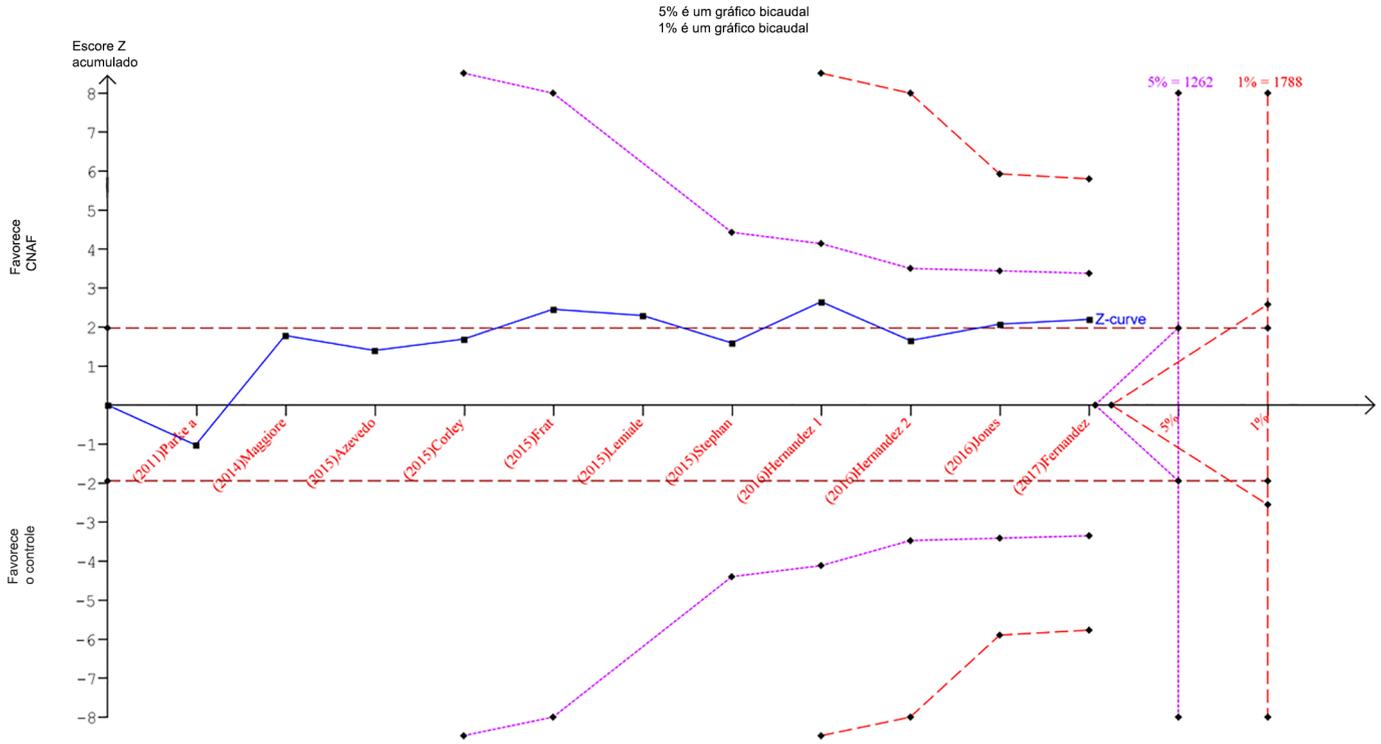


**D**

Estudos	Estimativa	(IC95%)	Ev / Trt	Ev / Ctrl
Maggiore	0,216	(0,043, 1,069)	2/53	8/52
Corley	1,385	(0,225, 8,526)	3/81	2/74
Parke a	1,868	(0,613, 5,693)	9/169	5/171
Fernandez	0,797	(0,322, 1,970)	10/78	12/77
<b>Subgrupo reintubação (I<sup>2</sup>=40%; p = 0,172)</b>	<b>0,873</b>	<b>(0,382, 1,999)</b>	<b>24/381</b>	<b>27/374</b>
Jones	0,464	(0,229, 0,940)	14/165	23/138
Frat	0,398	(0,193, 0,819)	14/106	26/94
Lemiale	1,357	(0,461, 8,304)	6/52	3/48
Parke b	0,274	(0,064, 1,172)	3/29	8/27
Rittayamai	1,000	(0,019, 52,849)	0/20	0/20
<b>Subgrupo intubação (I<sup>2</sup>=13%; p=0,331)</b>	<b>0,493</b>	<b>(0,296, 0,822)</b>	<b>37/372</b>	<b>60/327</b>
<b>Global (I<sup>2</sup>=35%; p = 0,140)</b>	<b>0,643</b>	<b>(0,395, 1,046)</b>	<b>61/753</b>	<b>87/701</b>



**Figura 3** - Gráfico de floresta comparando os efeitos do cateter nasal de alto fluxo com o grupo controle quanto (A) necessidade de escalonamento da terapia, (B) mortalidade no seguimento mais longo, (C) mortalidade hospitalar e (D) necessidade de ventilação não invasiva. IC95% - intervalo de confiança de 95%; Ev - eventos; Trt - tratamento; Ctrl - controle.



**Figura 4** - Análise sequencial de ensaios avaliando os efeitos do uso de cateter nasal de alto fluxo no desfecho primário. A metanálise cumulativa com 518 eventos (linha azul) não cruzou o limite de eficácia para o desfecho primário (erro tipo I global > 5%, linha púrpura). O mesmo foi identificado quando se utilizou um limite mais conservador (linha vermelha). CNAF - cateter nasal de alto fluxo.

secundária, relacionada ao tipo de controle utilizado, mostrou redução da intubação com utilização de CNAF apenas na comparação com oxigenoterapia convencional. A TSA não alcançou os limites para eficácia.

Ensaio recentes têm examinado o uso de CNAF em pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica pela observação de seus efeitos fisiológicos. Um estudo mostrou diminuição do trabalho respiratório durante a respiração, com melhora da oxigenação, aumento dos volumes e complacência pulmonares e redução dos níveis de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) em razão da diminuição do espaço morto anatômico e do aumento da ventilação pulmonar com uso de CNAF.<sup>(22)</sup> Em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica após extubação, o uso de CNAF se associa com diminuição na taxa de reintubação, particularmente quando comparado à oxigenoterapia convencional. Assim, o uso de CNAF pode ser uma alternativa segura para o controle da insuficiência respiratória após extubação e em situações nas quais a VNI é contraindicada ou não tolerada.<sup>(23)</sup>

Recente metanálise relatou diminuição na taxa de intubação com uso de CNAF em comparação à oxigenoterapia convencional; entretanto, a taxa foi similar em comparação

com a VNI.<sup>(24)</sup> Outras explicações para o sucesso do uso de CNAF nesta situação podem ser a adequação da ventilação minuto e a manutenção de oxigenação constante com o elevado fluxo nasal, o que reduz o trabalho respiratório, melhora a sincronia torácica-abdominal e evita a intubação em pacientes com insuficiência respiratória aguda. Outro ponto levantado pelo estudo foi a diminuição dos níveis de  $\text{CO}_2$  e a redução do espaço morto anatômico, o que pode ter contribuído para redução na taxa de intubação em comparação com a oxigenoterapia convencional. Contudo, não ocorreu diminuição da mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI) quando se comparou o uso de CNAF com o controle.<sup>(24)</sup> Em outra metanálise publicada, relatou-se diminuição na taxa de intubação e no escalonamento do suporte respiratório, quando se utilizou o CNAF. Com relação à mortalidade, não ocorreu diferença significativa entre o grupo que utilizou CNAF e o grupo tratado com VNI ou com oxigenoterapia convencional.<sup>(25)</sup> Finalmente, Lin et al. confirmaram, em metanálise, os achados de redução na taxa de intubação com uso de CNAF em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica em comparação com o grupo controle.<sup>(26)</sup> Em geral, estas metanálises consideraram menos ensaios

e menos condições de uso do CNAF do que a metanálise apresentada neste artigo.

Dentre outros relevantes aspectos que diferenciam este estudo de outras metanálises, encontram-se os resultados por subgrupos, nos quais os desfechos foram comparados com o tipo de controle, o uso do método *leave-one-out*, que avaliou a coerência dos resultados, e o uso da metodologia GRADE, para relatar a qualidade da evidência incluída nesta metanálise.

Os resultados desta metanálise devem ser interpretados dentro do contexto dos ensaios incluídos, uma vez que revisões sistemáticas estão sujeitas à qualidade geral dos ensaios, e podem ocorrer vieses de publicação. A maior parte dos estudos apresentava algum tipo de risco de viés e foi conduzida em centro único, o que restringe a validade externa dos achados. A presença de heterogeneidade em algumas análises e o peso de alguns ensaios em algumas das avaliações podem ter influenciado nos presentes achados. O fato de que a maior parte dos desfechos só foi relatada em alguns ensaios, e não em todos os estudos incluídos, é outra limitação. Na verdade, desfechos não relatados podem levar a superestimar os efeitos em uma metanálise.<sup>(27)</sup> Mais ainda, não se utilizaram gráficos de funil (*funnel plots*) para avaliar vieses de publicação das análises. Em geral, nas situações em que ocorre algum grau de heterogeneidade, como nas análises incluídas, o uso de gráficos de funil acrescenta pouca informação.<sup>(28)</sup> Métodos como

regressão de Egger ou o teste de Begg também sofrem de baixo poder nas situações em que se incluem poucos ensaios, com as avaliações sugerindo que são necessários pelo menos 30 ensaios para proporcionar poder adequado para esses métodos.<sup>(28,29)</sup>

## CONCLUSÃO

Na presente revisão sistemática e metanálise, o uso de cateter nasal de alto fluxo não se associou com redução da necessidade de intubação ou reintubação em pacientes críticos. Entretanto, o uso de cateter nasal de alto fluxo se associou com diminuição da necessidade de intubação quando comparado ao uso de oxigenoterapia convencional. Finalmente, como sugerem os resultados da análise sequencial de ensaios, a presente metanálise não teve poder suficiente para obter conclusões definitivas.

## Contribuição dos autores

RLS Bocchile participou do delineamento do estudo e conduziu a coleta de dados, análise e preparação do manuscrito. DC Cazati participou do delineamento do estudo e conduziu a coleta de dados, análise e preparação do manuscrito. KT Timenetsky participou do delineamento do estudo e conduziu a coleta de dados, análise e preparação do manuscrito. A Serpa Neto participou do delineamento do estudo e conduziu a coleta de dados, análise e preparação do manuscrito.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of high-flow nasal cannula in the prevention of intubation and re-intubation in critically ill patients compared to conventional oxygen therapy or noninvasive ventilation.

**Methods:** This systematic review was performed through an electronic database search of articles published from 1966 to April 2018. The primary outcome was the need for intubation or re-intubation. The secondary outcomes were therapy escalation, mortality at the longest follow-up, hospital mortality and the need for noninvasive ventilation.

**Results:** Seventeen studies involving 3,978 patients were included. There was no reduction in the need for intubation or

re-intubation with high-flow nasal cannula (OR 0.72; 95%CI 0.52 - 1.01;  $p = 0.056$ ). There was no difference in the need for therapy escalation (OR 0.80, 95% CI 0.59 - 1.08,  $p = 0.144$ ), mortality at the longest follow-up (OR 0.94; 95%CI 0.70 - 1.25;  $p = 0.667$ ), hospital mortality (OR 0.84; 95%CI 0.56 - 1.26;  $p = 0.391$ ) or noninvasive ventilation (OR 0.64, 95%CI 0.39 - 1.05,  $p = 0.075$ ). In the trial sequential analysis, the number of events included was lower than the optimal information size with a global type I error  $> 0.05$ .

**Conclusion:** In the present study and setting, high-flow nasal cannula was not associated with a reduction of the need for intubation or re-intubation in critically ill patients.

**Keywords:** Catheters; Oxygen inhalation therapy; Noninvasive ventilation; Intubation, intratracheal

## REFERÊNCIAS

- Wattier BA, Ward JJ. High-flow nasal cannula oxygen in critically ill adults: do the nose or lungs know there's a difference? *Respir Care*. 2011;56(3):355-8.
- Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respir Care*. 2016;61(4):529-41.
- Dres M, Demoule A. What every intensivist should know about using high-flow nasal oxygen for critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):399-403.
- Schwabbauer N, Berg B, Blumenstock G, Haap M, Hetzel J, Riessen R. Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). *BMC Anesthesiol*. 2014;14:66.
- Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, Cosserant B, Flicoteaux G, Imbert A, Pilorge C, Bérand 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.
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottéreau 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-Métreau 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.
- Rittayamai N, Tscheikuna J, Rujjwit P. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy after endotracheal extubation: a randomized crossover physiologic study. *Respir Care*. 2014;59(4):485-90.
- 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.
- Azevedo JR, Montenegro WS, Leitao AL, Silva MM, Prazeres JS, Maranhão JP. High flow nasal cannula oxygen (HFNC) versus noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) in acute hypoxemic respiratory failure. A pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(Suppl 1):A166.
- Bell N, Hutchinson CL, Green TC, Rogan E, Bein KJ, Dinh MM. Randomised control trial of humidified high flow nasal cannulae versus standard oxygen in the emergency department. *Emerg Med Australas*. 2015;27(6):537-41.
- Brainard J, Scott BK, Sullivan BL, Fernandez-Bustamante A, Piccoli JR, Gebbink MG, et al. Heated humidified high-flow nasal cannula oxygen after thoracic surgery. A randomized prospective clinical pilot trial. *J Crit Care*. 2017;40:225-8.
- Parke RL, McGuinness SP, Eccleston ML. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients. *Respir Care*. 2011;56(3):267-70.
- Jones PG, Kamona S, Doran O, Sawtell F, Wilsher M. Randomized controlled trial of humidified high-flow nasal oxygen for acute respiratory distress in the emergency department: the HOT-ER study. *Respir Care*. 2016;61(3):291-9.
- 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.
- Ansari BM, Hogan MP, Collier TJ, Baddeley RA, Scarci M, Coonar AS, et al. A randomized controlled trial of high flow nasal oxygen (Optiflow) as part of an enhanced recovery program after lung resection surgery. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):459-64.
- Corley A, Bull T, Spooner AJ, Barnett AG, Fraser JF. Direct extubation onto high-flow nasal cannulae post-cardiac surgery versus standard treatment in patients with a BMI  $\geq$  30: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):887-94.
- Futier E, Paugam-Burtz C, Constantin JM, Pereira B, Jaber S. The OPERA trial - comparison of early nasal high flow oxygen therapy with standard care for prevention of postoperative hypoxemia after abdominal surgery: study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:341.
- Parke R, McGuinness S, Dixon R, Jull A. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth*. 2013;111(6):925-31.
- Fernandez R, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, Laborda C, Masclans JR, et al. High-flow nasal cannula to prevent postextubation respiratory failure in high-risk non-hypercapnic patients: a randomized multicenter trial. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):47.
- 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.
- Maggiore SM, Idrone 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.
- Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1207-15.
- Mauri T, Grasselli G, Jaber S. Respiratory support after extubation: noninvasive ventilation or high-flow nasal cannula, as appropriate. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):52.
- Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Ni Z, Cheng J, et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation? A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;151(4):764-75.
- Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):184.
- Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2017;131:58-64.
- Furukawa TA, Watanabe N, Omori IM, Montori VM, Guyatt GH. Association between unreported outcomes and effect size estimates in Cochrane meta-analyses. *JAMA*. 2007;297(5):468-70.
- Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *BMJ*. 2006;333(7568):597-600.
- Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med*. 2001;20(4):641-54.