



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Weslei Souza Chacon

**Efeito do hélio na resistência ao fluxo de gás durante a
ventilação mecânica: simulação *in vitro* para gatos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto.

**Botucatu
2025**

Weslei Souza Chacon

Efeito do hélio na resistência ao fluxo de gás durante a ventilação mecânica:
simulação *in vitro* para gatos

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu
2025

C431e Chacon, Weslei Souza

Efeito do hélio na resistência ao fluxo de gás durante a ventilação mecânica: simulação in vitro para gatos / Weslei Souza Chacon. -- Botucatu, 2026

54 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Francisco José Teixeira Neto

1. Hélio. 2. mecânica pulmonar. 3. gatos. 4. resistência de vias aéreas. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

O impacto esperado desta pesquisa abrange diversos aspectos fundamentais. Do ponto de vista científico, técnico e inovador, o estudo utiliza um modelo *in vitro* inédito para felinos, comprovando que a mistura de hélio e oxigênio (Heliox), especialmente na concentração de 70%, reduz drasticamente a resistência do fluxo de gás em tubos endotraqueais de pequeno calibre (2,5 mm), otimizando a ventilação mecânica. Nos âmbitos social, econômico e educacional, os resultados promovem o bem-estar de gatos com doenças respiratórias obstrutivas, como a asma felina, auxiliam na qualificação de médicos veterinários e têm o potencial de reduzir o tempo de internação e os custos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). Em relação ao desenvolvimento sustentável, a pesquisa orienta o uso racional e a concentração exata de hélio necessária para cada diâmetro de tubo, evitando o desperdício deste recurso natural finito. Por fim, destacam-se a inserção e a internacionalização: desenvolvido na UNESP (Campus de Botucatu - SP), o projeto fortalece a ciência nacional e possui amplo alcance global, o que é evidenciado pela formatação dos resultados em um artigo em língua inglesa voltado para o renomado periódico científico *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The expected impact of this research covers several fundamental aspects. From a scientific, technical, and innovative perspective, the study uses a novel *in vitro* model for felines, proving that helium-oxygen mixtures (Heliox), especially at a 70% concentration, drastically reduce gas flow resistance in small-caliber endotracheal tubes (2.5 mm), thereby optimizing mechanical ventilation. In social, economic, and educational terms, the findings promote the welfare of cats with obstructive respiratory diseases, such as asthma, enhance the training of veterinary professionals, and have the potential to reduce both the length of stay and the costs in Intensive Care Units (ICUs). Regarding sustainable development, the research guides the rational use and the exact concentration of helium required for each tube diameter, preventing the waste of this finite natural resource. Finally, concerning insertion and internationalization, the project was developed at UNESP (Botucatu, SP, Brazil), strengthening national science while achieving global reach, which is evidenced by the presentation of the results in an English-language article tailored for the renowned scientific journal *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE WESLEI SOUZA CHACON, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ANESTESIOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 30 dias do mês de julho do ano de 2025, às 8h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de WESLEI SOUZA CHACON, i n t e r t u l a d a

Efeito do hélio na resistência ao fluxo de gás durante a ventilação mecânica: simulação in vitro para gatos. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes

membros: Prof. Dr. FRANCISCO JOSE TEIXEIRA NETO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal / FMVZ/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR (Participação Presencial) do(a) Depto. de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. DENISE TABACCHI FANTONI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Cirurgia / FMVZ/São Paulo - USP. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. FRANCISCO JOSE TEIXEIRA NETO

WESLEI SOUZA CHACON

**EFEITO DO HÉLIO NA RESISTÊNCIA AO FLUXO DE GÁS DURANTE A
VENTILAÇÃO MECÂNICA: SIMULAÇÃO *IN VITRO* PARA GATOS**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Anestesiologia.

Área de Concentração: Anestesiologia

Data da defesa: 30/07/2025

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto.

UNESP – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Campus de Botucatu.

Prof. Dr. Paulo do Nascimento Junior

Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB/UNESP, Departamento de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia.

Prof(a). Dr(a). Denise Tabacchi Fantoni

USP – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Campus de São Paulo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela saúde física e mental para exercer a profissão de médico veterinário e pesquisador.

Agradeço meus pais, Wilson e Sudânia, por todo o amor, carinho, apoio incondicional desde o início da minha vida. Ao meu pai que sempre me ensinou a ser esforçado, trabalhador e honesto. A minha mãe que sempre me ensinou a ser calmo, gentil e empático com as pessoas, meu muito obrigado por tudo o que fizeram e fazem por mim.

Agradeço ao meu irmão Welton pela parceria, companheirismo, ensinamentos na vida adulta e zoeira. Você é o melhor irmão mais velho que eu poderia ter pedido a Deus.

Agradeço a minha tia Carmem por ser minha “segunda mãe”, sempre me incentivando a seguir a vida acadêmica, sempre me incentivando a estudar, muito obrigado por tudo.

Agradeço ao Professor Francisco por toda a paciência, orientação, ensinamentos e por sempre ter acreditado em mim como anestesiológista veterinário e agora pesquisador. O senhor é fundamental na minha formação como profissional e pessoa, sempre me inspirando a ser cada vez melhor. Obrigado por ter sido meu orientador desde a residência e seguir sendo meu orientador no mestrado e futuro doutorado.

Agradeço aos meus irmãos de pós-graduação, “mestre Paulo” e “mestre Pedro” por toda a parceria, ajuda, risadas, cursos, aulas ministradas, cervejinhas no Saideira e jantas em casa. Foi um privilégio fazer a pós-graduação com vocês.

Agradeço a minha namorada Rebecca pelo amor, carinho, parceria e companheirismo durante esse processo, sempre com muita paciência me ajudando a lidar com minhas incertezas e inseguranças. Sem você seria difícil completar essa fase, obrigado por tudo amor.

Agradeço a todo o pessoal da UFAPE que tornou a execução da parte experimental possível, me acolhendo com muita atenção, carinho e profissionalismo.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 88887901308/2023-00.

RESUMO

CHACON, W.S. **EFEITO DO HÉLIO NA RESISTÊNCIA AO FLUXO DE GÁS DURANTE A VENTILAÇÃO MECÂNICA: SIMULAÇÃO *IN VITRO* PARA GATOS**. Botucatu – SP. 2025. 54p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Objetivo: Avaliar os efeitos de diferentes misturas de hélio/oxigênio na resistência inspiratória (R_{insp}) e expiratória (R_{exp}) ao fluxo de gás, utilizando um modelo *in vitro* de ventilação controlada por volume em gatos.

Material e Métodos: Um ventilador mecânico foi ajustado para fornecer um volume corrente expirado de 40 mL (tempo inspiratório: 1,5 segundos; pausa inspiratória: 0,75 segundos; pressão expiratória final: 0 cmH₂O). O ventilador foi conectado a um pulmão de teste por meio de tubos endotraqueais com diferentes diâmetros internos ($n = 6$ para cada diâmetro interno), cujo comprimento foi padronizado para 14 cm. Uma faixa elástica foi colocada ao redor do pulmão de teste para manter a complacência em 8 mL/cmH₂O. A R_{insp} e a R_{exp} foram medidas durante reduções progressivas no diâmetro interno do tubo endotraqueal ($ET_{\text{tubo(ID)}}$), de 4,5 para 3,5 e 2,5 mm, utilizando uma concentração inspirada de oxigênio de 100% ($FIO_{2(100\%)}$), misturas de nitrogênio/oxigênio (50% e 30% de FIO_2), misturas de 50% de hélio/50% de oxigênio ($Heliox_{(50\%)}$) e 70% de hélio/30% de oxigênio ($Heliox_{(70\%)}$). Uma ANOVA bidirecional seguida por testes de Dunnet ou Bonferroni comparou os efeitos da redução do $ET_{\text{tubo(ID)}}$ e das misturas de gases na resistência ao fluxo de gás, respectivamente ($p < 0,05$).

Resultados: À medida que o $ET_{\text{tubo(ID)}}$ foi reduzido de 4,5 para 2,5 mm, a R_{insp} e a R_{exp} aumentaram significativamente, independentemente da mistura de gases ($p < 0,0001$ a $p = 0,0007$). Para todos os tubos $ET_{\text{tubo(ID)}}$, as misturas de hélio/oxigênio diminuíram significativamente a R_{insp} e a R_{exp} em comparação com a $FIO_{2(100\%)}$ e com as misturas de nitrogênio/oxigênio ($p < 0,0001$ a $p = 0,016$). Como a R_{insp} aumentou 10 vezes com a redução do $ET_{\text{tubo(ID)}}$ de 4,5 para 2,5 mm com hélio/oxigênio, as reduções em R_{insp} e R_{exp} foram significativamente maiores com $Heliox_{(70\%)}$ do que com $Heliox_{(50\%)}$ ($p < 0,0001$).

Conclusões e relevância clínica: As misturas de hélio/oxigênio minimizaram o aumento da resistência ao fluxo de gás induzido pela diminuição progressiva do $ET_{\text{tubo(ID)}}$. O efeito benéfico no aumento da concentração de hélio de 50 para 70% foi maior quando a resistência ao fluxo de gás foi maior.

Palavras-chave: Resistência das vias aéreas, heliox, mecânica pulmonar, gatos.

ABSTRACT

CHACON, W.S. EFFECT OF HELIUM ON GAS FLOW RESISTANCE DURING MECHANICAL VENTILATION: AN *IN VITRO* SIMULATION FOR CATS.

Botucatu – SP. 2025. 54p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Objective To evaluate the effects of different helium/oxygen mixtures on the inspiratory (R_{insp}) and expiratory (R_{exp}) resistance to gas flow using an *in vitro* model of volume-controlled ventilation in cats.

Material and Methods A mechanical ventilator was adjusted to deliver an expired tidal volume of 40 mL (inspiratory time, 1.5 seconds; inspiratory pause, 0.75 seconds; end-expiratory pressure, 0 cmH₂O). The ventilator was connected to a test lung through endotracheal tubes with different internal diameters ($n = 6$ for each internal diameter), whose length was standardized to 14 cm. An elastic band was placed around the test lung to maintain compliance at 8 mL/cmH₂O. The R_{insp} and R_{exp} were measured during progressive decreases in endotracheal tube internal diameter ($\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$), from 4.5 to 3.5 and 2.5 mm, using an inspired oxygen concentration of 100% ($\text{FIO}_{2(100\%)}$), nitrogen/oxygen mixtures (50% and 30% FiO_2), 50% helium/50% oxygen ($\text{Heliox}_{(50\%)}$), 70% helium/30% oxygen ($\text{Heliox}_{(70\%)}$) mixtures. A two-way ANOVA followed by a Dunnett's or a Bonferroni compared the effects of decreasing $\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$ and of gas mixtures on resistance to gas flow, respectively ($p < 0.05$)

Results As the $\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$ was reduced from 4.5 to 2.5 mm, R_{insp} and R_{exp} were significantly increased, regardless of the gas mixture ($p < 0.0001$ to $p = 0.0007$). For all $\text{ET}_{\text{tube(IDs)}}$, helium/oxygen mixtures significantly decreased R_{insp} and R_{exp} in comparison with $\text{FIO}_{2(100\%)}$ and with nitrogen/oxygen mixtures ($p < 0.0001$ to $p = 0.016$). As R_{insp} was increased by 10-fold by reducing $\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$ from 4.5 to 2.5 mm with helium/oxygen, decreases in R_{insp} and R_{exp} were significantly higher with $\text{Heliox}_{(70\%)}$ than with $\text{Heliox}_{(50\%)}$ ($p < 0.0001$).

Conclusions and clinical relevance Helium/oxygen mixtures minimized the increase in resistance to gas flow induced by progressive decreases in $\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$. The beneficial effect in increasing the helium concentration from 50 to 70% was greater when resistance to gas flow was higher.

Key-words: Airway resistance, heliox, pulmonary mechanics, cats.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diferença ilustrativa entre fluxo laminar (A) e fluxo turbulento (B).....	5
Figura 2 - Modelo de simulação de bancada e protocolo experimental	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de Reynolds calculado para diferentes diâmetros internos de tubo endotraqueal ($ET_{\text{tubo(ID)}}$) e diferentes misturas de gases inspirados usando um modelo in vitro de ventilação controlada por volume em gatos (volume corrente: 40 mL, tempo inspiratório: 1,5 segundos, período de fluxo zero: 50% do tempo inspiratório).....	26
Tabela 2 - Efeitos de misturas de 100% de oxigênio, hélio/oxigênio e nitrogênio/oxigênio na resistência inspiratória (R_{insp}), expiratória (R_{exp}) e na pressão inspiratória de pico (P_{pico}) registradas durante reduções progressivas no diâmetro interno do tubo endotraqueal ($ET_{\text{tubo(ID)}}$) de 4,5 para 3,5 e 2,5 mm ($ET_{\text{tubo(4.5)}}$, $ET_{\text{tubo(3.5)}}$ e $ET_{\text{tubo(2.5)}}$, respectivamente) usando um modelo in vitro de ventilação controlada por volume em gatos (volume corrente: 40 mL, tempo inspiratório: 1,5 segundos, período de fluxo zero: 50% do tempo inspiratório).....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

ΔP : Gradiente de pressão
 C_{dyn} : Complacência dinâmica
 C_{gst} : Complacência quasistática
 C_{stat} : Complacência estática
 $ET_{tube(ID)}$: Diâmetro interno do tubo endotraqueal
 $ET_{tube(4.5)}$: Tubo de 4,5 mm de diâmetro interno
 $ET_{tube(3.5)}$: Tubo de 3,5 mm de diâmetro interno
 $ET_{tube(2.5)}$: Tubo de 2,5 mm de diâmetro interno
DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica
 FIO_2 : Fração inspirada de oxigênio
FR: Frequência respiratória
 $FIO_{2(100\%)}$: Fração inspirada de oxigênio 100%
 $FIO_{2(50\%)}$: Fração inspirada de oxigênio 50%
 $FIO_{2(30\%)}$: Fração inspirada de oxigênio 30%
He: Gás hélio
Heliox_(50%): Fração inspirada de hélio 50%
Heliox_(70%): Fração inspirada de hélio 70%
HFNC: Cânula nasal de alto fluxo
HFOV: Ventilação oscilatória de alta frequência
 $P(A-a)O_2$: Gradiente alvéolo arterial de oxigênio
PEEP: Pressão positiva ao final da expiração
 P_{peak} : Pressão de pico inspiratório
 P_{plat} : Pressão de platô
 R_{AW} : Resistência das vias aéreas
Re: Número de Reynolds
 R_{insp} : Resistência inspiratória ao fluxo de gás
 R_{exp} : Resistência expiratória ao fluxo de gás
 R_{total} : Resistência total do sistema respiratório
 V_T : Volume Corrente
 $\dot{V}$: Fluxo de gás
VCV: Ventilação controlada a volume
VM: Ventilação mecânica

V_{Tex}: Volume corrente expirado

WOB: Trabalho respiratório

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
1. INTRODUÇÃO	2
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1. Resistência ao fluxo de ar nas vias aéreas (R_{AW})	3
2.2. Propriedades físicas do gás Hélio	7
2.3. Uso do Heliox em medicina	8
2.4. Uso do Heliox em medicina veterinária	9
4. OBJETIVOS E HIPÓTESES	11
5. REFERÊNCIAS	12
CAPÍTULO 2	32
ARTIGO CIENTÍFICO	33
Abstract	33
Introduction	35
Materials and methods	37
Experimental design	37
Benchtop simulation model	37
Experimental protocol	39
Calculation of the gas flow pattern by the Reynolds number	40
Statistical analysis	40
Results	41
Discussion	44
References	49
APÊNDICE A	54

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

A resistência ao fluxo de ar nas vias aéreas (R_{AW}) é um parâmetro fisiológico crucial que determina a eficiência ventilatória e o trabalho respiratório necessário para promover a troca gasosa. Governada por princípios semelhantes ao fluxo de corrente elétrica ou sanguínea, a R_{AW} segue a analogia da lei de Ohm, onde o fluxo ($\dot{V}$) é diretamente proporcional à pressão motriz (ΔP) e inversamente proporcional à resistência ao fluxo (Silva & Rocco, 2016; Ewart, 2022; Kerr & Teixeira-Neto, 2024). A equação de Hagen-Poiseuille, válida para regimes de fluxo laminar, evidencia a relação inversa entre a resistência e a quarta potência do raio das vias respiratórias, o que destaca o impacto de pequenas alterações no diâmetro das vias sobre a resistência total (Mitchell & Jones, 2005; Byers et al., 2008; Kaminsky et al., 2023). Embora as vias periféricas apresentem diâmetro reduzido, sua ampla arborização gera menor resistência total devido ao aumento da área de secção transversal (Ewart, 2022). Por outro lado, as vias aéreas superiores representam cerca de 60% da R_{AW} total (Silva & Rocco, 2016). Fatores como o diâmetro do tubo endotraqueal ($ET_{tube(ID)}$) afetam diretamente a resistência: uma redução de 50% no raio pode elevar a R_{AW} em até 16 vezes (Kerr & Teixeira-Neto, 2024). Estudos *in vivo* demonstram que calibres menores de $ET_{tube(ID)}$ aumentam significativamente a pressão inspiratória de pico (P_{peak}) e estudos *in vitro* demonstraram também o aumento no trabalho respiratório (Conti et al., 1994; Li et al., 2022; Miyake et al., 2018; Takahashi et al., 2023).

Diante desse cenário, o uso de misturas gasosas alternativas como o Heliox — composta por hélio (He) e oxigênio — tem sido amplamente explorado como estratégia para reduzir a R_{AW} e o esforço ventilatório, sobretudo em condições de obstrução das vias aéreas. O hélio, por possuir densidade extremamente baixa (0,179 g/L) e comportamento físico inerte, favorece o fluxo laminar mesmo em vias estreitadas, contribuindo para a redução da pressão necessária à ventilação e do número de Reynolds (Re), parâmetro determinante para transição de fluxo laminar para turbulento (Byers et al., 2008). Diferentemente da viscosidade, que influencia o fluxo laminar, a densidade exerce papel central no regime turbulento, predominante nas vias aéreas superiores (Kaminsky et al., 2023). Assim, substituir o ar por Heliox reduz a tendência à turbulência e melhora a distribuição do fluxo, especialmente em condutos curvos ou com superfície interna irregular (Mitchell & Jones, 2005). Tais características tornam o Heliox uma opção eficaz não apenas na ventilação espontânea de pacientes obstrutivos, mas também em contextos de ventilação mecânica, especialmente em neonatologia, pediatria e em medicina veterinária de pequenos animais, onde o pequeno calibre dos tubos endotraqueais eleva significativamente a resistência total do sistema (Conti et al., 1994; Miyake et al., 2018; Mohr et al., 2017).

Considerando que há pouca informação sobre o uso do gás hélio na redução da resistência de vias aéreas, este estudo objetivou avaliar o efeito da composição do gás ($\text{FIO}_2(100\%)$, $\text{FIO}_2(50\%)$, $\text{FIO}_2(30\%)$, $\text{Heliox}(50\%)$ e $\text{Heliox}(70\%)$) em diferentes frações inspiradas no aumento da resistência ao fluxo de gás induzido por diminuições progressivas no $\text{ET}_{\text{tube}(\text{ID})}$ [4,5 mm ($\text{ET}_{\text{tube}(4.5)}$), 3,5 mm ($\text{ET}_{\text{tube}(3.5)}$) e 2,5 mm ($\text{ET}_{\text{tube}(2.5)}$)] empregando modelo *in vitro* de ventilação mecânica por volume controlado (VCV) em gatos. A hipótese formulada foi que uma maior fração inspirada de gás hélio diminuiria a resistência inspiratória e expiratória ao fluxo de gás no modo VCV. Complementando essa hipótese, o número de Reynolds foi calculado para classificar o padrão de fluxo em $\text{ET}_{\text{tube}(\text{ID})}$.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Resistência ao fluxo de ar nas vias aéreas (R_{AW})

A força que impede o fluxo de ar ao longo das vias respiratórias é chamada de resistência de vias aéreas (R_{AW}). O princípio que rege o fluxo de ar através de vias respiratórias é similar ao do fluxo de sangue através dos vasos e ao fluxo de corrente elétrica através dos cabos, obedecendo, portanto a lei de Ohm (Silva & Rocco, 2016). Assim, o fluxo aéreo ($\dot{V}$) é proporcional à pressão motriz (ΔP), porém inversamente proporcional à resistência das vias aéreas (R_{AW}) (Ewart, 2022):

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R_{\text{AW}}}$$

Rearranjando a lei de Ohm para determinar a resistência de vias aéreas (R_{AW}) (Kerr & Teixeira-Neto, 2024):

$$R_{\text{AW}} = \frac{\Delta P}{\dot{V}}$$

A resistência ao fluxo aéreo no sistema respiratório é determinada principalmente pela área de secção transversal das vias aéreas, sendo inversamente proporcional à quarta potência do raio ($R_{\text{AW}} \propto 1/r^4$), conforme descrito pela lei de Poiseuille (Mitchel & Jones, 2005; Byers et al., 2008; Kaminsky et al., 2023; Kerr & Teixeira-Neto, 2024). Embora o estreitamento do raio de uma via aérea individual aumente significativamente a resistência, a estrutura arborizada do

sistema respiratório, caracterizada por ramificações sucessivas da traqueia em brônquios, bronquíolos e alvéolos, resulta em um aumento progressivo da área de secção transversal total (Ewart, 2022). Dessa forma, apesar do diâmetro reduzido das vias aéreas periféricas, a presença de múltiplos condutos em paralelo proporciona menor resistência ao fluxo aéreo nessa região (Byers et al., 2008).

Assim, a resistência total ao fluxo não é determinada apenas pelo calibre individual das vias aéreas, mas sobretudo pela área de secção transversal agregada, a qual aumenta substancialmente em direção à periferia pulmonar. Dito isso, sabe-se que as estruturas das vias respiratórias superiores são uma fonte importante de R_{AW} , onde cavidade nasal, faringe e laringe fornecem em torno de 60% da resistência total (Silva & Rocco, 2016; Ewart, 2022).

Quando o fluxo de ar ocorre por meio de condutos rígidos e de calibre uniforme, seu comportamento pode ser descrito pela equação de Hagen-Poiseuille, válida para fluxo laminar. De acordo com esse modelo, a diferença de pressão (ΔP) necessária para sustentar o fluxo é diretamente proporcional ao comprimento do tubo (l) e à viscosidade do fluido (η), e inversamente proporcional à quarta potência do raio do conduto (r^4). Essa relação evidencia a alta sensibilidade da resistência ao fluxo frente a pequenas alterações no raio das vias aéreas (Mitchell & Jones, 2005 ;Kerr & Teixeira-Neto, 2024).

Sabe-se pela analogia da lei de Ohm que:

$$\Delta P = \frac{\dot{V}}{R_{AW}}$$

E a R_{AW} , pela lei de Hagen-Poiseuille, é dada por:

$$R_{AW} = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

Combinando a lei de Ohm e a lei de Hagen-Poiseuille, tem-se que:

$$R_{AW} = \frac{8\eta l \dot{V}}{\pi r^4}$$

Durante o fluxo laminar as moléculas de gás se movem em um padrão suave e aerodinâmico com maior velocidade no centro do tubo endotraqueal (Kerr & Teixeira-Neto,

2024). Quando a velocidade do fluxo atinge um valor crítico, o fluxo laminar é substituído por fluxo turbulento. Nesse regime, o movimento das moléculas deixa de ser unidirecional e ordenado, passando a ocorrer de forma caótica, com formação de redemoinhos e vórtices (Mitchell & Jones, 2005) Assim, as partículas do fluido adquirem componentes tanto lineares quanto rotacionais de velocidade. Fatores como irregularidades na superfície interna do tubo e a presença de curvas acentuadas contribuem significativamente para a transição do fluxo laminar para o turbulento (Kaminsky et al., 2023). A diferença ilustrativa entre fluxo laminar e fluxo turbulento está representada na figura 1.

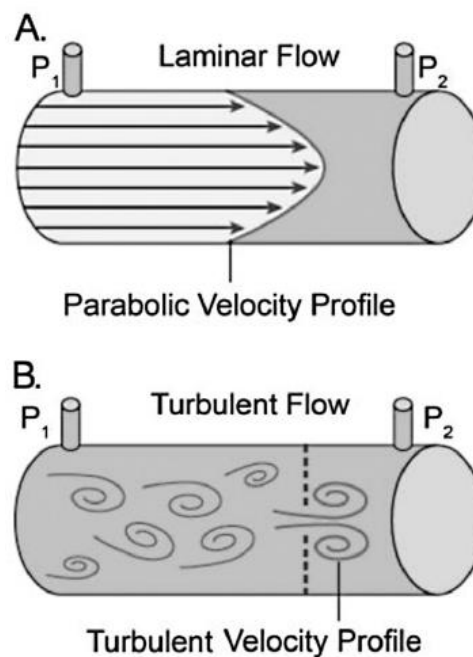


Figura 1: Diferença ilustrativa entre fluxo laminar (A) e fluxo turbulento (B). Adaptado de Kaminsky et al., 2023.

No fluxo turbulento a relação entre o gradiente de pressão enquanto o gás flui através do tubo e a vazão não é mais linear. Nesse caso a fórmula seria (Kerr & Teixeira-Neto, 2024):

$$\Delta P = \text{constante} \times \text{densidade do gás} \times \text{fluxo}^2$$

O número de Reynolds (Re) é um parâmetro adimensional que representa a probabilidade de um gás desenvolver um padrão de fluxo laminar ou turbulento:

$$\text{Re} = \frac{(\rho v D)}{\eta}$$

onde ρ é a densidade (kg/L), v é a velocidade (m/s), D é o diâmetro (m) e η é a viscosidade (kg/m/s) (Byers et al., 2008). O Re é a razão entre as forças inertes (dependentes da densidade, independente da viscosidade) e das forças viscosas (dependente da viscosidade, independente da densidade), onde um $Re < 2.000$ o fluxo tende a ser laminar e $Re > 2.000$ o fluxo tende a ser turbulento (Ulhôa & Lerner, 2000).

Sabendo-se que cerca 60% da R_{AW} advém de vias aéreas superiores e que o diâmetro e comprimento interferem diretamente na formação de fluxo laminar ou turbulento, a escolha do tubo endotraqueal de diâmetro e tamanho adequados se faz necessário para minimizar a resistência ao fluxo de gás (Ewart, 2022). Por exemplo, se o diâmetro da via aérea superior for reduzido em 50% devido a uma patologia ou secundariamente à colocação de um pequeno tubo endotraqueal, a R_{AW} aumenta 16 vezes (Kerr & Teixeira-Neto, 2024). Ospina-Argüelles (2024) em sua tese de doutorado avaliou o aumento de diâmetro interno do tubo endotraqueal (ET_{tube(3.0)} para ET_{tube(4.5)}) na resistência de vias aéreas em gatos anestesiados e ventilados mecanicamente no modo volume controlado (VCV), onde observou-se redução na R_{AW} de $50,6 \pm 5,7$ para $30,0 \pm 2,9$ cmH₂O/L/s ($p = 0,0002$).

Em humanos anestesiados para laparoscopia colorretal eletiva o diâmetro do tubo endotraqueal (7,0 mm, 7,5 mm, 8,0 mm) impactou de forma significativamente estatística na resistência de vias aéreas (R_{AW}) e na complacência dinâmica (C_{dyn}) antes do pneumoperitônio ($p < 0,001$), onde a R_{AW} foi inversamente proporcional ao diâmetro interno do tubo, enquanto a C_{dyn} foi diretamente proporcional (Li et al., 2022). Em neonatos e lactentes o uso de tubo endotraqueal de pequeno calibre é necessário devido à anatomia das vias aéreas, impondo desafios importantes na mecânica respiratória como o aumento da resistência ao fluxo, aumento da pressão de pico (P_{peak}) e do aumento do trabalho respiratório (Stankiewicz et al., 2017).

Em um estudo in vitro conduzido por Conti et al. (1994), observou-se que a resistência imposta pela sonda representa uma fração substancial da resistência total do sistema respiratório em pacientes ventilados mecanicamente. O estudo demonstrou que a correção baseada em dados teóricos de resistência in vitro das sondas endotraqueais subestimava a resistência real imposta pela sonda na prática clínica, revelando que a sonda representa em média mais de 50% da resistência total do sistema respiratório, sendo este valor ainda maior com sondas de menor calibre. Tais achados indicam que o diâmetro interno reduzido das sondas endotraqueais é um fator limitante importante na eficácia ventilatória (Conti et al., 1994).

Com o objetivo de investigar a influência direta do diâmetro interno sobre o trabalho respiratório, Miyake et al. (2018) desenvolveram um estudo experimental utilizando um modelo

pulmonar neonatal in vitro que simula respiração espontânea com controle preciso de volumes correntes. Os autores constataram que, para um mesmo comprimento da sonda, o trabalho respiratório (WOB) foi significativamente maior com sondas endotraqueais de menor diâmetro interno, sendo que a sonda de 2,0 mm exigiu o dobro da pressão de acionamento diafragmático (índice de trabalho respiratório) comparado à sonda de 4,0 mm, especialmente em volumes correntes acima de 12 mL. Mohr et al. (2017) demonstraram que o encurtamento da sonda endotraqueal em modelos pulmonares pediátricos reduz o trabalho respiratório em até 10%, dependendo do calibre e do comprimento da sonda endotraqueal. Dados semelhantes foram encontrados por Miyake et al. (2018), que, ao comparar sondas endotraqueais de mesmo calibre com diferentes comprimentos, observaram que o encurtamento do tubo de 2,0 mm de 14 cm para 5 cm resultou em uma redução de aproximadamente 27% no índice de trabalho respiratório. Os autores também demonstraram redução de até 5 cmH₂O na pressão de pico inspiratória (P_{peak}) gerada pelo ventilador em modo de volume garantido, indicando um impacto positivo do encurtamento também sobre variáveis relacionadas ao risco de barotrauma.

Complementando esses achados, um estudo clínico e experimental com crianças sob ventilação controlada por pressão foi realizado e os autores observaram que, apesar de a redução do comprimento da sonda endotraqueal ter promovido aumento do volume corrente em média de 6% e redução de 7,7% na resistência total (R_{total}), o impacto clínico foi limitado devido à elevada contribuição da conexão da sonda endotraqueal com o circuito respiratório (*Slip joint*), que sozinha representava cerca de 40% da resistência total da sonda endotraqueal. Ainda assim, o estudo destacou que, em crianças, cerca de 70% da R_{total} era atribuída ao próprio tubo, reforçando o peso relativo da sonda endotraqueal na mecânica ventilatória pediátrica (Takahashi et al., 2023).

2.2. Propriedades físicas do gás Hélio

Heliox, uma mistura de hélio e oxigênio, tem sido utilizada há mais de 70 anos na medicina, particularmente no manejo de condições respiratórias obstrutivas. Sua aplicação se fundamenta em propriedades físicas únicas do hélio — baixa densidade, alta difusibilidade e inércia química — que permitem uma significativa redução na resistência das vias aéreas e do trabalho respiratório, especialmente em situações em que o fluxo aéreo se torna turbulento (Byers et al., 2008).

O hélio é um gás nobre, inerte, com peso molecular de 4 g/mol, densidade extremamente baixa (0,179 g/L a 1 atm e 298 K) e viscosidade de 1.97×10^{-5} Pa·s (intermediária entre o ar e o oxigênio). Isso o torna um vetor gasoso ideal em situações de fluxo turbulento. A equação de

Hagen-Poiseuille descreve o fluxo laminar, que depende da viscosidade do gás, ao passo que o fluxo turbulento, mais comum nas vias aéreas superiores, é diretamente influenciado pela densidade. Portanto, substituir ar por heliox (baixa densidade) facilita o fluxo e reduz a necessidade de gerar altas pressões, minimizando o trabalho respiratório. O número de Reynolds (Re), que determina a tendência ao fluxo turbulento, é reduzido com gases de menor densidade, favorecendo o fluxo laminar em vias parcialmente obstruídas (Byers et al., 2008).

2.3. Uso do Heliox em medicina

A aplicação clínica da mistura de hélio com oxigênio (Heliox) tem ganhado relevância no manejo de doenças respiratórias obstrutivas, sobretudo em contextos pediátricos e neonatais. Desde as primeiras propostas terapêuticas com esse gás leve, feitas ainda na década de 1930 por Barach (1936), o interesse por seus efeitos fisiológicos se intensificou. Isso se deve, em grande parte, às propriedades físicas particulares do hélio — notadamente sua baixa densidade e elevada difusibilidade — que favorecem o fluxo laminar e reduzem a resistência nas vias aéreas, contribuindo para um padrão ventilatório menos turbulento.

A utilização do Heliox se insere em um esforço contínuo da medicina intensiva por estratégias menos invasivas e que reduzam o esforço respiratório em pacientes com insuficiência ventilatória. Diversos relatos e estudos vêm mostrando sua utilidade em cenários como bronquiolite viral, crises de asma, estenoses laríngeas, desconforto respiratório neonatal e, até mesmo, como meio para facilitar a entrega de aerossóis (Ulhôa & Larner, 2000; Szczapa et al., 2022).

Na prática neonatal, o Heliox foi objeto de revisões recentes que destacam seus efeitos positivos não apenas na mecânica respiratória, mas também na resposta inflamatória sistêmica. Szczapa et al. (2022), por exemplo, apontam evidências de melhora na oxigenação, redução da PaCO_2 e atenuação da carga inflamatória em recém-nascidos submetidos à ventilação com essa mistura. Em experimentações com animais, Katz et al. (2001) demonstraram que a ventilação oscilatória de alta frequência combinada ao Heliox proporcionou um aumento do volume corrente e melhora expressiva na eliminação de CO_2 .

Contudo, ao se examinar os desfechos clínicos em estudos randomizados com crianças portadoras de bronquiolite, observa-se que o Heliox promove apenas alívio sintomático de curto prazo, sem impacto significativo sobre o tempo de internação, necessidade de suporte ventilatório ou intubação (Kuitunen et al., 2022). No mesmo sentido, dados multicêntricos de UTIs pediátricas levantados no estudo de Lew et al. (2022) indicam que o Heliox, quando utilizado isoladamente em pacientes com asma crítica, pode estar associado a menor taxa de

ventilação mecânica, embora esse efeito se perca quando usado em combinação com múltiplas terapias adjuvantes.

A experiência prática acumulada com Heliox em obstruções respiratórias, especialmente em serviços de referência, também é reforçada por séries de casos bem documentadas. Ulhôa & Larner (2000) descreveram melhorias clínicas rápidas e sustentadas em pacientes pediátricos com estridor, crises asmáticas e infecções respiratórias de difícil manejo, utilizando Heliox como medida de transição até resolução do quadro ou instituição de terapias definitivas. Apesar dos benefícios potenciais, o uso de Heliox envolve desafios técnicos relevantes. A calibração imprecisa dos ventiladores frente à baixa densidade do hélio pode gerar leituras distorcidas de volume corrente. Estudos como o de Clement et al. (2013) revelam que mesmo ventiladores modernos, equipados com sistema de compensação interna, ainda exibem discrepâncias entre o volume programado e o volume realmente entregue ao paciente, o que, em pediatria, pode representar um risco importante de volutrauma.

Dessa forma, embora a literatura humana evidencie o valor do Heliox como ferramenta adjuvante no suporte ventilatório de crianças e recém-nascidos, sua aplicação segura exige domínio técnico e monitoramento rigoroso.

2.4. Uso do Heliox em medicina veterinária

Diversos modelos animais têm sido utilizados para investigar os efeitos fisiológicos do Heliox em situações experimentais que simulam condições clínicas de insuficiência respiratória. Em cães braquicefálicos, por exemplo, a inalação de Heliox resultou em aumentos significativos dos fluxos de pico inspiratório e expiratório, normalizando alças fluxo-volume em indivíduos com obstrução natural das vias aéreas (Benavides et al., 2019).

No contexto da anestesia geral em equinos, dois estudos confirmaram que a ventilação com Heliox melhora a complacência dinâmica (C_{dyn}), reduz a P_{peak} e eleva significativamente a relação PaO_2/FIO_2 , em comparação ao oxigênio puro e a mistura oxigênio/nitrogênio (Staffieri et al., 2009; Varner et al., 2018). Além disso, o Heliox demonstrou reduzir o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ($P(A-a)O_2$), especialmente quando utilizado com aumento progressivo da FIO_2 , o que pode evitar a formação de atelectasias por absorção, fenômeno comum durante a ventilação com oxigênio puro (Staffieri et al., 2009).

Em modelos de lesão pulmonar aguda, como o experimental com porcos neonatais, o uso de Heliox por cânula nasal de alto fluxo (HFNC) mostrou-se eficaz em reduzir o esforço respiratório, melhorar a ventilação e atenuar a resposta inflamatória sistêmica e local, em

comparação com misturas tradicionais contendo nitrogênio (Jassar et al., 2016). Esses achados reforçam o papel do Heliox como ferramenta potencial de ventilação protetora.

No campo da ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV), o Heliox também demonstrou vantagens importantes. Em coelhos saudáveis submetidos à hipoventilação, a associação de Heliox com frequências ultra altas (>35 Hz) resultou em maior eliminação de CO₂, melhor oxigenação e ausência de efeitos hemodinâmicos deletérios, quando comparado à ventilação convencional com ar/oxigênio (Akiyama et al., 2024). O modelo ovino também forneceu evidências relevantes. Durante broncoscopia rígida simulando corpo estranho, o uso de Heliox não melhorou significativamente os parâmetros respiratórios sob ventilação espontânea, mas apresentou vantagens marginais sobre o ar ambiente durante a ventilação mecânica, ao menos em termos de estabilidade ventilatória (Sowder et al., 2018). Apesar disso, os efeitos benéficos do Heliox pareceram ser mais pronunciados em estratégias ventilatórias espontâneas do que mecânicas, apontando para a importância do modo ventilatório na eficácia do gás.

Outro estudo em ratos submetidos a embolia aérea cerebral demonstrou que a inalação precoce de Heliox aquecido por 30 minutos preveniu alterações neurológicas, estabilizou parâmetros fisiológicos e impediu a formação de lesões cerebrais, com eficácia comparável à oxigenoterapia hiperbárica (Palikov et al., 2024). No contexto de doenças respiratórias crônicas, o Heliox também tem mostrado potencial terapêutico. Em ratos com DPOC induzida por fumaça de cigarro e lipopolissacarídeos, nebulizações conduzidas com Heliox (71% He/29% O₂) melhoraram significativamente a complacência pulmonar, reduziram a resistência ao fluxo aéreo e elevaram a saturação arterial de oxigênio, com desempenho superior ao da nebulização com oxigênio puro (Wu et al., 2016).

De forma geral, o Heliox pode ser uma estratégia ventilatória versátil e promissora, com aplicabilidade potencial em diferentes contextos clínicos de insuficiência respiratória em pacientes veterinários – desde situações agudas, como obstrução de vias aéreas superiores e lesão pulmonar induzida, até cenários de suporte anestésico e tratamento de doenças obstrutivas crônicas.

4. OBJETIVOS E HIPÓTESES

Avaliar os efeitos de diferentes misturas de hélio/oxigênio no aumento da resistência ao fluxo de gás induzido por diminuições progressivas no tubo endotraqueal ($ET_{tube(ID)}$) empregando modelo *in vitro* de ventilação mecânica por volume controlado (VCV) em gatos.

A hipótese formulada foi que uma maior fração inspirada de hélio (He) diminuiria a resistência inspiratória e expiratória ao fluxo de gás no modo VCV.

5. REFERÊNCIAS*

- AKIYAMA, L.; TATSUNAMI, S.; AKITA, M.; SHIMIZU, N. Effectiveness of ultra-/very-high-frequency oscillations combined with helium–oxygen gas mixture in a rabbit model. **Scientific Reports**, Japão, v. 14, p. 10, 29 out. 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-77703-0
- BARACH, A. L. The use of helium as a new therapeutic gas. **Journal of the American Medical Association**, v. 107, n. 10, p. 763–768, 1936.
- BENAVIDES, K.; ROZANSKI, E.; ANASTASIO, J. D.; BEDENICE, D. The effect of inhaled heliox on peak flow rates in normal and brachycephalic dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 1, p. 208–211, jan. 2019. DOI: 10.1111/jvim.15385
- BYERS, C. G.; ROMEO, K.; JOHNSON, A. S.; CAMPOY, L. Helium-oxygen gas-carrier mixture (heliox): a review of physics and potential applications in veterinary medicine. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 18, n. 6, p. 586–594, 2008. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2008.00362.x.
- CLEMENT, K. C.; THURMAN, T. L.; HOLT, S. J.; GIBBS, A. E.; HEULITT, M. J. Validation of volume delivery with the use of heliox in mechanical ventilation. **Journal of Pediatric Intensive Care**, v. 2, n. 1, p. 39–44, mar. 2013. DOI: 10.3233/PIC-13047
- CONTI, G. et al. Evaluation of respiratory system resistance in mechanically ventilated patients: the role of the endotracheal tube. **Intensive Care Medicine**, v. 20, n. 6, p. 421–424, 1994.
- EWART, S. L. Síntese da função respiratória – ventilação dos pulmões. In: KLEIN, B. G. (org.). **Cunningham: tratado de fisiologia veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 109–134.
- JASSAR, R. K.; VELLANKI, H.; ZHU, Y.; HESEK, A. M.; WANG, J.; RODRIGUEZ, E.; WOLFSON, M. R.; SHAFFER, T. H. High flow nasal heliox improves work of breathing and attenuates lung injury in a newborn porcine lung injury model. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, v. 8, n. 4, p. 323–331, 2015. DOI: 10.3233/NPM-15915039
- KAMINSKY, D. A.; COCKCROFT, D. W.; DAVIS, B. E. Respiratory System Dynamics. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, vol. 44, no. 5, p. 526–537, out. 2023. DOI: 10.1055/s-0043-1770058
- KATZ, A. L.; GENTILE, M. A.; CRAIG, D. M.; QUICK, G.; CHEIFETZ, I. M. Heliox does not affect gas exchange during high-frequency oscillatory ventilation if tidal volume is held constant. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 7, p. 2006–2009, jul. 2003. DOI: 10.1097/01.CCM.0000070584.00490.7B
- KERR, C. L.; TEIXEIRA-NETO, F. J. Respiratory physiology and pathophysiology. In: LAMONT, L. A.; MATTHEWS, N. S.; GRASSO, S. (org.). **Veterinary anesthesia and analgesia: the sixth edition of Lumb and Jones**. 6. ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2024. p. 697–749.

* Referências organizadas de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) NBR 6023 informação e documentação – Referências – Elaboração. Rio de Janeiro, 2018. 74p.

- KUITUNEN, I.; KIVIRANTA, P.; SANKILAMPI, U.; SALMI, H.; RENKO, M. Helium–oxygen in bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. **Pediatric Pulmonology**, v. 57, n. 8, p. 1927–1938, ago. 2022. DOI: 10.1002/ppul.25895
- LEW, A.; MORRISON, J. M.; AMANKWAH, E.; SOCHET, A. A. Heliox for pediatric critical asthma: a multicenter, retrospective, registry-based descriptive study. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 37, n. 6, p. 776–783, jun. 2022. DOI: 10.1177/08850666211026550
- LI, Y.; LU, Y.; TAN, X.; ZHANG, Z.; FENG, F.; LI, R. Effect of endotracheal tube size on airway resistance and dynamic lung compliance. **Medicine**, v. 101, n. 43, p. e31410, 28 out. 2022. DOI: 10.1097/MD.00000000000031410
- MITCHELL, V.; JONES, H. Gas, tubes and flow. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 7, p. 240–242, jul. 2005. DOI: 10.1383/anes.2005.6.7.240
- MIYAKE, F.; SUGA, R.; AKIYAMA, T.; NAMBA, F. An in vitro evaluation of the influence of neonatal endotracheal tube diameter and length on the work of breathing. **Paediatric Anaesthesia**, v. 28, n. 5, p. 458–462, maio 2018. DOI: 10.1111/pan.13366
- MOHR, R.; THOMAS, J.; CANNIZZARO, V.; WEISS, M.; SCHMIDT, A. R. Impact of endotracheal tube shortening on work of breathing in neonatal and pediatric in vitro lung models. **Paediatric Anaesthesia**, v. 27, n. 9, p. 942–948, set. 2017. DOI: 10.1111/pan.13183
- OSPINA ARGÜELLES, D. A. **Efeito do aumento do diâmetro da sonda endotraqueal na mecânica pulmonar e na hemogasometria arterial de gatos anestesiados sob ventilação controlada por volume ou ventilação controlada por pressão**. 2024. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, Botucatu, 2024.
- PALIKOV, V. A.; PAVLOV, N. B.; AMIROV, R. R.; ISMAILOVA, A. M.; BOROZDINA, N. A.; PALIKOVA, Y. A.; DYACHENKO, I. A.; KHOKHLOVA, O. N.; PONOMAREVA, T. I.; RYKOV, V. A.; LOGUNOV, A. T.; MURASHEV, A. N.; BARANOV, V. M. Effect of a helium and oxygen mixture on physiological parameters of rats with cerebral arterial air embolism. **Frontiers in Physiology**, v. 15, art. 1388331, maio 2024. DOI: 10.3389/fphys.2024.1388331
- SILVA, P. L.; ROCCO, P. R. M. Mecânica ventilatória. In: VALIATTI, J. L. S.; AMARAL, J. L. G.; FALCÃO, L. F. R. (org.). **Ventilação mecânica: fundamentos e prática clínica**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2016. p. 4–22.
- SOWDER, J. C.; DAHL, M. J.; ZUSPAN, K. R.; ALBERTINE, K. H.; NULL, D. M.; BARNECK, M. D.; GRIMMER, J. F. Effect of Heliox on respiratory outcomes during rigid bronchoscopy in term lambs. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 159, n. 1, p. 35–41, 2018. DOI: 10.1177/0194599818763067.
- STAFFIERI, F.; BAUQUIER, S. H.; MOATE, P. J.; DRIESSEN, B. Pulmonary gas exchange in anaesthetised horses mechanically ventilated with oxygen or a helium/oxygen mixture. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 8, p. 747–752, nov. 2009. DOI: 10.2746/042516409X416198

- 1
2 STANKIEWICZ, B.; RAWICZ, M.; DAROWSKI, M.; ZIELIŃSKI, K.; KOZARSKI, M.;
3 CHWOJNOWSKI, A. Use of siliconised infant endotracheal tubes reduces work of breathing
4 under turbulent flow. **Journal of Applied Biomedicine**, v. 37, n. 1, p. 59–65, 2017.
5 DOI: 10.1016/j.bbe.2016.11.002
6
7 SZCZAPA, T.; KWAPIEŃ, P.; MERRITT, T. A. Neonatal Applications of Heliox: a Practical
8 Review. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, p. 855050, 10 mar. 2022.
9 DOI: 10.3389/fped.2022.855050
10
11 TAKAHASHI, K.; TOYAMA, H.; KUBO, R.; YOSHIDA, N.; EJIMA, Y.; KIKUCHI, K.;
12 ISHIKAWA, T.; YAMAUCHI, M. Effectiveness of substantial shortening of the endotracheal
13 tube for decreasing airway resistance and increasing tidal volume during pressure-controlled
14 ventilation in pediatric patients: a prospective observational study. **Journal of Clinical**
15 **Monitoring and Computing**, v. 37, n. 6, p. 1513–1519, jun. 2023. DOI: 10.1007/s10877-023-
16 01038-w
17
18 ULHÔA, C. A.; LARNER, L. Helium-oxygen (Heliox) mixture in airway obstruction. **J.**
19 **Pediatr. (Rio J.)**, v. 76, n. 1, p. 73–78, jan./fev. 2000. DOI: 10.2223/jped.36
20
21 VARNER, K. M.; HOPSTER, K.; DRIESSEN, B. Comparison of various types of inert gas
22 components on efficacy of an alveolar recruitment maneuver in dorsally recumbent
23 anesthetized horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 80, n. 7, p. 631–636, jul.
24 2019. DOI: 10.2460/ajvr.80.7.631
25
26 WU, W.; CHEN, X.; LIU, X.; LIU, C.; LU, G. Heliox-driven nebulization has a positive effect
27 on the lung function in lipopolysaccharide-induced chronic obstructive pulmonary disease rat
28 model. **Medical Science Monitor**, v. 22, p. 4100–4106, 30 out. 2016.
29 DOI: 10.12659/MSM.896736

CAPÍTULO 2

ARTIGO CIENTÍFICO

**Efeito do hélio na resistência ao fluxo de gás durante a ventilação mecânica:
simulação *in vitro* para gatos ²**

Effects of helium/oxygen mixtures on resistance to gas flow during volume-controlled ventilation: an *in vitro* simulation for cats

Abstract

Objective To evaluate the effects of different helium/oxygen mixtures and of nitrogen on the inspiratory (R_{insp}) and expiratory (R_{exp}) resistance to gas flow using an *in vitro* model of volume-controlled ventilation in cats.

Material and Methods A mechanical ventilator (inspiratory time, 1.5 seconds; inspiratory pause, 0.75 seconds; end-expiratory pressure, 0 cmH₂O), adjusted to deliver a tidal volume compatible with a 4 kg cat (40 mL), was connected to a test lung (quasistatic compliance 8 mL cmH₂O⁻¹) through endotracheal tubes with different internal diameters ($n = 6$ for each internal diameter, length 14 cm). R_{insp} and R_{exp} were measured during progressive decreases in endotracheal tube internal diameter ($\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$), from 4.5 to 3.5 and 2.5 mm, using an inspired oxygen fraction (FIO_2) of 100% ($\text{FIO}_{2(100\%)}$), nitrogen/oxygen mixtures (50% and 30% FIO_2), 50% helium/50% oxygen ($\text{Heliox}_{(50\%)}$), and 70% helium/30% oxygen ($\text{Heliox}_{(70\%)}$) mixtures. A two-way ANOVA followed by a Dunnett's or a Bonferroni compared the effects of decreasing $\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$ and of gas mixtures on resistance to gas flow, respectively ($p < 0.05$).

Results As the $\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$ was progressively reduced from 4.5 to 2.5 mm, R_{insp} and R_{exp} were significantly increased, regardless of the gas mixture ($p < 0.0001$ to $p = 0.0007$). For

² Manuscrito elaborado de acordo com as *Guide for Authors* da Veterinary Anaesthesia and Analgesia (VAA)

all $ET_{\text{tube(IDs)}}$, helium/oxygen mixtures significantly decreased R_{insp} and R_{exp} in comparison with $FIO_{2(100\%)}$ and with nitrogen/oxygen mixtures ($p < 0.0001$ to $p = 0.016$). As R_{insp} was increased 10-fold by reducing $ET_{\text{tube(ID)}}$ from 4.5 to 2.5 mm, R_{insp} and R_{exp} recorded with Heliox_(70%) were significantly lower than R_{insp} and R_{exp} recorded with Heliox_(50%) ($p < 0.0001$).

Conclusions and clinical relevance Helium/oxygen mixtures minimized the increase in resistance to gas flow induced by progressive decreases in $ET_{\text{tube(ID)}}$. The beneficial effect of increasing the helium concentration from 50 to 70% became evident when resistance to gas flow was higher.

Key-words: Airway resistance, heliox, pulmonary mechanics, cats.

Introduction

Airway resistance (R_{AW}) is one of the critical physiological variables that determines the work of breathing (WOB) and the ventilatory efficiency required for effective gas exchange. The upper airways (nasal passages, pharynx, larynx) contribute roughly 60% of total R_{AW} , while the lower airways (bronchioles and terminal bronchi), despite their smaller diameters, contribute less to R_{AW} due to their extensive branching which increases their cross-sectional area (Ewart 2021). Governed by principles analogous to those regulating electrical or hemodynamic flow, R_{AW} may follow the Ohm's law, in which gas flow ($\dot{V}$) to the lungs is directly proportional to the driving pressure (ΔP), that is, the difference in pressure between the airway opening and the alveoli, and inversely proportional to R_{AW} (Ewart 2021; Kerr & Teixeira-Neto 2024):

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R_{AW}}$$

This equation can be rearranged as follows for measuring inspiratory R_{AW} :

$$R_{AW} = \frac{\Delta P}{\dot{V}}$$

In patients receiving volume-controlled ventilation (VCV) with a period of zero flow at end-inspiration (inspiratory pause), ΔP corresponds to the gradient between peak inspiratory pressure (P_{peak}), measured at the end of a constant inspiratory flow, and plateau pressure (P_{plat}), measured at the end of the zero-flow period. Considering the formula above, during delivery of a fixed tidal volume (V_T) in VCV mode (i.e. constant $\dot{V}$), an increase in the gradient between P_{peak} and P_{plat} will indicate increased inspiratory

R_{AW} during mechanical ventilation (Henderson & Sheel 2012; Teixeira-Neto & Kerr 2024).

Cats with asthma may present increased R_{AW} and WOB secondary to excess mucus and narrowing of the peripheral airways, a condition where invasive mechanical ventilatory support may be required (Johnson & King 2023). Under these circumstances, the use of an endotracheal tube with a relatively small internal diameter is a critical factor that can further increase total R_{AW} . If invasive ventilation is required in these patients, besides the use of an endotracheal tube with the largest internal diameter possible, alternative gas mixtures such as Heliox, a blend of helium and oxygen, may be considered to reduce R_{AW} (Kneyber et al. 2009; Szczapa et al. 2022).

Helium has a lower density (0.179 kg m^{-3}) in comparison to oxygen (1.33 kg m^{-3}) and nitrogen (1.167 kg m^{-3}). This physical characteristic allows helium to reduce frictional resistance to gas flow and to change the gas flow pattern from turbulent (chaotic, irregular movement of gas molecules) to laminar (orderly movement of gas molecules), ultimately reducing R_{AW} (Wigmore & Stachowski 2006; Byers et al. 2008). Therefore, helium/oxygen mixtures may decrease resistance to gas flow in cats/small dogs presenting increased R_{AW} , where the use of endotracheal tubes with small internal diameters considerably increases total R_{AW} (Miyake et al. 2018; Mohr et al. 2017).

Given the limited information on the use of helium to reduce resistance to gas flow, this study aimed to evaluate the effects of two different helium/oxygen mixtures on increase in resistance to gas flow induced by progressive decreases in endotracheal tube internal diameter ($ET_{\text{tube(ID)}}$). The primary hypothesis was that helium/oxygen mixtures would decrease inspiratory (R_{insp}) and expiratory resistance (R_{exp}) when compared with 100% oxygen or oxygen/nitrogen mixtures using an *in vitro* model of VCV in cats.

Materials and methods

Experimental design

This was a prospective *in vitro* study that did not require Institutional Animal Care Committee approval. Based on R_{exp} values measured from three endotracheal tubes with an internal diameter of 2.5 mm ($89.16 \pm 7.16 \text{ mL L}^{-1} \text{ second}$, mean $\pm$ standard deviation) during VCV with an inspired oxygen fraction (FIO_2) of 100%, a total of five endotracheal tubes with the same diameter be necessary to show a 15% decrease in R_{exp} by helium/oxygen mixtures with a statistical power of 80% and an alpha level of 0.01. Six endotracheal tubes of each internal diameter were used to account for some variability that may occur in the actual internal diameter of commercially available endotracheal tubes, when compared with their nominal internal diameter (Gerbeaux et al. 2005).

Benchtop simulation model

The benchtop simulation model is illustrated in Figure 2. An intensive care ventilator (SERVO-U v2.1, Maquet Critical Care AB, Solna, Sweden), coupled to a lung simulator (Vadi Test Lung 210, Vadi Medical Technology, Taoyuan City, Taiwan) via an endotracheal tube (Yangzhou Comper Industry & Trading Co., Ltd., China), was adjusted to deliver an expired tidal volume (V_{Texp}) of 40 mL in VCV mode, which corresponds to a V_{Texp} of 10 mL kg^{-1} for a 4 kg adult cat. Calibration of the flow sensor and of the inspired oxygen sensor was performed for each gas mixture evaluated according to the manufacturer's recommendations. Accuracy of the V_{Texp} delivered by the ventilator ($\pm 5\%$ from the target value: 40 mL) was certified for each inspired gas mixture by a spirometer tester (Spirometry tester 844202; Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland).

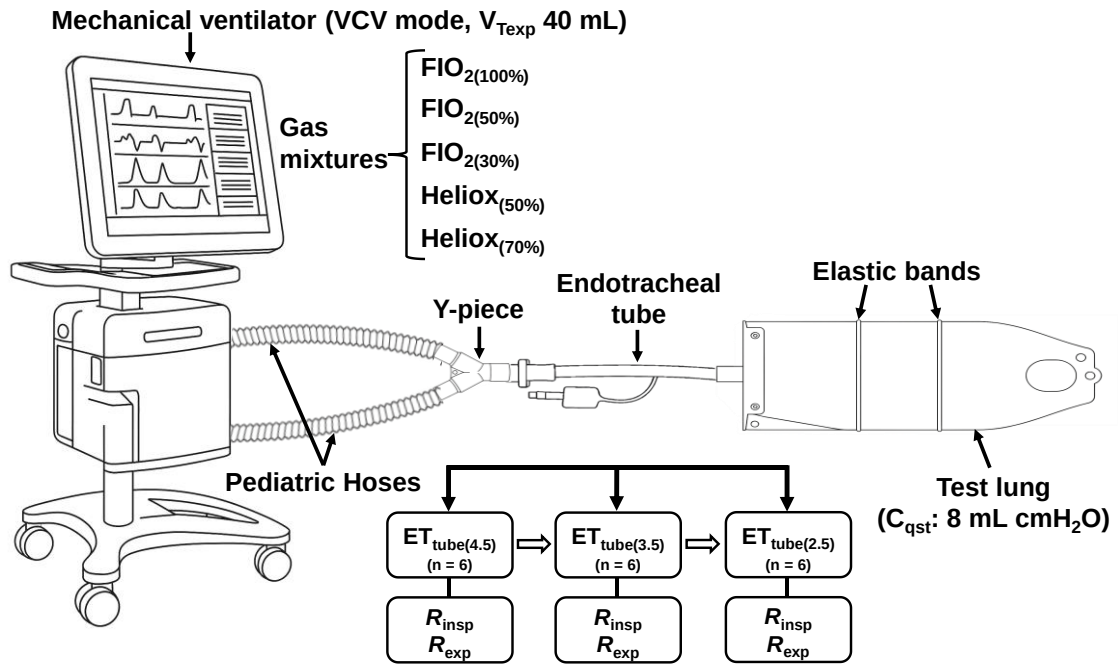


Figure 2: Benchtop simulation model and experimental protocol. VCV, volume-controlled ventilation; V_{Texp} , expired tidal volume; FIO₂(X%), inspired oxygen fraction with x representing the percentage of oxygen in inspired gas; Heliox(X%), helium/oxygen mixtures with X% representing the percentage of helium in inspired gas; ET_{tube}(X), endotracheal tube internal diameter with X representing the internal diameter in mm.; R_{insp} , inspiratory resistance; R_{exp} , expiratory resistance.

After starting VCV, the endotracheal tube cuff was inflated until the discrepancy between inspired and expired V_T was $\leq 5\%$. The level of positive end-expiratory pressure (PEEP) was adjusted 0 cmH₂O, and the respiratory rate was fixed at 10 breaths per minute. The inspiratory time was 1.5 seconds, and the inspiratory pause (zero flow period) was set at 50% of the total inspiratory time. P_{peak} was measured at the end of a constant inspiratory flow and P_{plat} was measured at the end of the zero-flow period. This configuration allowed the measurement of P_{plat} at the end of an inspiratory pause of 0.75 seconds, which resulted in quasistatic compliance (C_{qst}) values provided by the ventilator according to the formula (Henderson & Sheel 2012):

$$C_{qst} = \frac{V_{Texp}}{P_{plat} - PEEP}$$

Two elastic rubber bands were positioned around the test lung and the tension of the rubber bands was adjusted until the C_{qst} was 8 mL cmH₂O⁻¹, with absolute differences of ± 0.5 mL cmH₂O⁻¹ from the target value considered as acceptable (Figure 1). This value was selected based on the C_{qst} observed in cats with 4 kg of body mass (2 mL cmH₂O⁻¹ kg⁻¹) (Ospina-Argüelles 2024).

R_{insp} and R_{exp} were calculated by the ventilator on a breath-by-breath basis according to the following formulas (Jonson et al. 1975; Hess & Tabor 1993; Hess 2014; Hess & Kacmarek 2019):

$$R_{insp} = \frac{(P_{peak} - P_{plat})}{\dot{V}_{insp}}$$

$$R_{exp} = \frac{(P_{plat} - PEEP)}{\dot{V}_{exp(peak)}}$$

Where $\dot{V}_{insp}$ is the constant inspiratory flow generated by the ventilator in VCV mode and $\dot{V}_{exp(peak)}$ is the peak expiratory flow recorded during the elastic recoil of the lungs/chest wall.

Experimental protocol

The ventilator was adjusted to provide inspired gas mixtures with 50% helium/50% oxygen (Heliox_(50%)) and with 70% helium/30% oxygen (Heliox_(70%)). Groups with an inspired oxygen fraction of 100% (FIO_{2(100%)}), 50% nitrogen/50% oxygen (FIO_{2(50%)}), and 70% nitrogen/30% oxygen (FIO_{2(30%)}) were included as controls (Figure

1). All gas mixtures were administered in random order using a computer generated random table (www.randomizer.org).

For each gas mixture, the $ET_{tube(ID)}$ was progressively reduced from 4.5 ($ET_{tube(4.5)}$) to 3.5 ($ET_{tube(3.5)}$) and 2.5 mm ($ET_{tube(2.5)}$), with the aim of increasing resistance to gas flow (Figure 1). The length of all endotracheal tubes was adjusted 14 cm by shortening the connecting end with the slip joint. R_{insp} , R_{exp} (main outcome variables), P_{peak} , and P_{plat} values were continuously displayed by the ventilator, and its screen videotaped after a 2-minute stabilization period for each gas mixture, defined as a variation in V_{Texp} of $\pm 5\%$ from its target value (40 mL) and C_{qst} values of 7.5 to 8.5 mL cmH_2O^{-1} (target value: 8 mL cmH_2O^{-1}). The final values of R_{insp} , R_{exp} , P_{peak} , and P_{plat} for each combination of endotracheal tube diameter and gas mixture were calculated as the average from 6 consecutive ventilator cycles.

Calculation of the gas flow pattern by the Reynolds number

The Reynolds number (Re) was calculated *a priori* to estimate pattern of gas flow (laminar or turbulent) through each $ET_{tube(ID)}$ for each gas mixture (Habre et al. 2001; Byers et al. 2008; Lumb & Thomas 2021):

$$Re = \frac{\text{Gas velocity (m second}^{-1}\text{)} \times ET_{tube(ID)}\text{(m)} \times \text{Gas density (kg m}^{-3}\text{)}}{\text{Gas viscosity (kg m}^{-1}\text{ second}^{-1}\text{)}}$$

Details of the Re calculation for each $ET_{tube(ID)}$ and gas mixture are provided in the Supplementary Information S1.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using a dedicated software (GraphPad Prism, version 10.2.2; GraphPad Software, CA, USA). The normality of data distribution was verified using the Shapiro-Wilk test. Data with symmetrical distribution was expressed as mean (minimum and maximum). A two-way ANOVA for repeated measures followed by a Dunnett's post hoc test was used to evaluate the effects of decreasing the $ET_{tube(ID)}$ on R_{insp} , R_{exp} and P_{peak} . The effects of different gas mixtures on variables of interest were evaluated for each $ET_{tube(ID)}$ using two-way ANOVA for repeated measures, followed by a Bonferroni multiple comparison test. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results

The Re was < 2000 for all $ET_{tube(IDs)}$ and all gas mixtures, indicating that the flow pattern was laminar (Lumb & Thomas, 2021) (Table 1).

Table 1: Reynolds number calculated for different endotracheal tube internal diameters ($ET_{tube(ID)}$) and different inspired gas mixtures using an *in vitro* model of volume-controlled ventilation in cats (tidal volume: 40 mL, inspiratory time: 1.5 seconds, period of zero flow: 50% of inspiratory time).

Inspired gas mixture	$ET_{tube(ID)}$		
	4.5 mm	3.5 mm	2.5 mm
$FIO_{2(100\%)}$	933	1202	1679
$FIO_{2(50\%)}$	930	1197	1673
$FIO_{2(30\%)}$	928	1196	1670
$Heliox_{(50\%)}$	544	701	980
$Heliox_{(70\%)}$	384	495	691

$FIO_{2(100\%)}$, 100% inspired oxygen concentration; $FIO_{2(50\%)}$, 50% nitrogen/50% oxygen; $FIO_{2(30\%)}$, 70% nitrogen/30% oxygen; $Heliox_{(50\%)}$, 50% helium/50% oxygen; $Heliox_{(70\%)}$, 70% helium/30% oxygen.

Changes in R_{insp} , R_{exp} and P_{peak} are presented in Table 2. Decreases in $\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$ from 4.5 mm to 3.5 and 2.5 mm increased R_{insp} and R_{exp} regardless of the inspired gas mixture ($p = 0.0002$ to $p < 0.0001$ for all comparisons).

During baseline conditions ($\text{ET}_{\text{tube(4.5)}}$), nitrogen/oxygen mixtures did not decrease R_{insp} in comparison with $\text{FIO}_{2(100\%)}$ ($p > 0.99$). Heliox_(50%) and Heliox_(70%) significantly decreased R_{insp} by 29.6% ($p = 0.0024$) and 37.2% ($p < 0.0001$) in comparison with $\text{FIO}_{2(100\%)}$, respectively. Helium/oxygen mixtures also resulted in lower R_{insp} ($p = 0.016$ to $p < 0.0001$) in comparison with nitrogen/oxygen mixtures with the $\text{ET}_{\text{tube(4.5)}}$.

With the $\text{ET}_{\text{tube(3.5)}}$, nitrogen/oxygen mixtures significantly decreased R_{insp} by 12.2% ($\text{FIO}_{2(50\%)}$, $p = 0.0004$) and 10.4% ($\text{FIO}_{2(30\%)}$, $p = 0.013$) when compared to $\text{FIO}_{2(100\%)}$. In addition, Heliox_(50%) and Heliox_(70%) significantly decreased R_{insp} by 23.2% ($p < 0.0001$) and R_{exp} by 38.6% ($p < 0.0001$), respectively. With $\text{ET}_{\text{tube(3.5)}}$, both helium/oxygen mixtures resulted in significantly lower R_{insp} than nitrogen/oxygen mixtures ($p < 0.0001$), and R_{insp} was further reduced with Heliox 70% compared to Heliox 50% ($p < 0.0001$).

With the $\text{ET}_{\text{tube(2.5)}}$, when compared with $\text{FIO}_{2(100\%)}$, nitrogen/oxygen mixtures significantly decreased R_{insp} by 8.5% ($\text{FIO}_{2(50\%)}$, $p < 0.0001$) and 9.1% ($\text{FIO}_{2(30\%)}$, $p < 0.0001$); while Heliox_(50%) and Heliox_(70%) mixtures significantly decreased R_{insp} by 22.3% ($p < 0.0001$) and 32.9% ($p < 0.0001$), respectively. Both helium/oxygen mixtures resulted in lower R_{insp} than nitrogen/oxygen mixtures ($p < 0.0001$). R_{insp} was lower with Heliox_(70%) than with Heliox_(50%) with the $\text{ET}_{\text{tube(2.5)}}$ ($p < 0.0001$).

Nitrogen/oxygen mixtures did not alter R_{exp} in comparison with $\text{FIO}_{2(100\%)}$, except to a significant decrease in R_{exp} with $\text{FIO}_{2(30\%)}$ in relation to $\text{FIO}_{2(100\%)}$ when the $\text{ET}_{\text{tube(2.5)}}$ was used ($p < 0.0001$). Helium/oxygen mixtures also resulted in significantly lower R_{exp} in comparison with oxygen or nitrogen/oxygen mixtures, regardless of the

ET_{tube(ID)} ($p < 0.0001$ for all comparisons). R_{exp} was lower with Heliox_(70%) than with Heliox_(50%) only with the ET_{tube(2.5)} ($p < 0.0001$).

Table 2. Effects of 100% oxygen, helium/oxygen and nitrogen/oxygen mixtures on inspiratory (R_{insp}), expiratory resistance (R_{exp}) and peak inspiratory pressure (P_{peak}) recorded during progressive decreases in endotracheal tube internal diameter (ET_{tube(4.5)}) from 4.5 to 3.5 and 2.5 mm (ET_{tube(4.5)}, ET_{tube(3.5)}, and ET_{tube(2.5)}, respectively) using an in vitro model of volume-controlled ventilation in cats (tidal volume: 40 mL, inspiratory time: 1.5 seconds, period of zero flow: 50% of inspiratory time).

Variable	Inspired gas mixture	ET _{tube(ID)}		
		4.5 mm	3.5 mm	2.5 mm
R_{insp} (cmH ₂ O L ⁻¹ second ⁻¹)	FIO _{2(100%)}	7.0 (6.7–7.5) ^A	17.6 (16.3–22.2) ^{*A}	63.9 (60.2–67.2) ^{*A}
	FIO _{2(50%)}	7.3 (7.0–7.8) ^A	15.2 (14.3–16.3) ^{*B}	58.5 (55.7–60.5) ^{*B}
	FIO _{2(30%)}	6.8 (6.5–7.0) ^A	15.7 (13.8–19.7) ^{*B}	58.1 (53.7–60.8) ^{*B}
	Heliox _(50%)	5.0 (4.7–5.2) ^B	13.4 (12.0–16.0) ^{*C}	49.7 (47.0–52.0) ^{*C}
	Heliox _(70%)	4.4 (4.0–5.0) ^B	10.8 (9.8 – 13.0) ^{*D}	42.9 (40.0–45.5) ^{*D}
R_{exp} (cmH ₂ O L ⁻¹ second ⁻¹)	FIO _{2(100%)}	23.5 (23.0–24.2) ^A	35.3 (43.3–36.0) ^{*A}	87.3 (86.0–88.8) ^{*A}
	FIO _{2(50%)}	22.0 (21.3–23.0) ^A	35.1 (34.3–36.0) ^{*A}	84.9 (82.3–87.2) ^{*AB}
	FIO _{2(30%)}	22.6 (21.8–22.8) ^A	34.9 (33.0–42.3) ^{*A}	82.6 (79.5–85.5) ^{*B}
	Heliox _(50%)	18.1 (17.8–18.3) ^B	30.8 (28.0–36.0) ^{*B}	72.7(69.8–74.8) ^{*C}
	Heliox _(70%)	17.8 (17.0–18.5) ^B	29.3 (27.8–32.8) ^{*B}	65.9 (62.0–69.8) ^{*D}
P_{peak} (cmH ₂ O)	FIO _{2 (100%)}	6 (5–6) ^A	6.0 (6–6) ^A	9 (9.0–9.0) ^{*A}
	FIO _{2(50%)}	6 (6–6) ^A	6 (6–7) ^A	9 (8–9) ^{*A}
	FIO _{2(30%)}	6 (5–6) ^A	6 (6–6) ^A	9 (8–9) ^{*A}
	Heliox _(50%)	5 (5–5) ^B	6 (6–6) ^{*A}	9 (8–9) ^{*A}
	Heliox _(70%)	5 (5–5) ^B	6 (6–6) ^{*A}	8 (8–9) ^{*B}

FIO_{2(100%)}, 100% inspired oxygen concentration; FIO_{2(50%)}, 50% nitrogen/50% oxygen concentration; FIO_{2(30%)}, 70% nitrogen/30% oxygen concentration; Heliox_(50%), 50% helium/50% oxygen concentration; Heliox_(70%), 70% helium/30% oxygen concentration.

^{A,B,C,D}(within a column): Means followed by different superscript letters are significantly different from each other (Bonferroni's test, $p < 0.05$).

* (within a line): Means followed by an asterisk are significantly different from baseline (ET_{tube(4.5)}) (Dunnett's test, $p < 0.05$).

The P_{plat} remained constant at 5 cmH₂O with all ET_{tube(IDs)} and all gas mixtures. With the ET_{tube(4.5)}, Heliox_(50%) and Heliox_(70%) significantly decreased P_{peak} in comparison with FiO_{2(100%)}, FiO_{2(50%)} and FiO_{2(30%)} ($p < 0.0001$ to $p = 0.0031$). With the FiO_{2(100%)}, FiO_{50%} and FiO_{30%} gas mixtures, P_{peak} increased significantly with the ET_{tube(2.5)} in comparison with the ET_{tube(4.5)} ($p < 0.0001$). With the helium/oxygen mixtures, P_{peak} increased significantly with the ET_{tube(3.5)} and ET_{tube(2.5)} in comparison with the ET_{tube(4.5)} ($p < 0.0001$). Heliox_(70%) significantly decreased P_{peak} in comparison with all other gas mixtures ($p < 0.0001$ to $p = 0.049$ for all comparisons) with the ET_{tube(2.5)}.

Discussion

The present investigation showed that helium/oxygen mixtures minimized the increase in resistance to gas flow induced by progressive decreases in ET_{tube(ID)}. In addition to the fact that helium/oxygen mixtures were superior of oxygen and nitrogen/oxygen mixtures, the beneficial effect of increasing the helium concentration from 50 to 70% became evident when resistance to gas flow was higher (ET_{tube(2.5)}). Although the marked low density of helium indicates that this gas is more beneficial during turbulent flow patterns, the present study showed that helium/oxygen mixtures are effective to decrease R_{insp} and R_{exp} even when conditions of laminar flow pattern were predicted by the Re (< 2000) (Lumb & Thomas 2021).

The inspiratory flow generated by the ventilator, calculated as inspired V_T divided by the duration of the inspiratory flow (0.75 seconds) was 50 mL second⁻¹, which did not result in turbulent flow according to the Re, a condition where the use of helium would be more effective to reduce R_{AW} . During laminar flow, viscosity and not density is the most important physical property of a gas that minimizes R_{AW} (Mitchel & Jones 2005).

Therefore, nitrogen would be superior to reducing resistance during laminar flow because it has a slightly lower viscosity ($1.781 \times 10^{-5} \text{ kg m}^{-1} \text{ second}^{-1}$) than helium ($1.976 \times 10^{-5} \text{ kg m}^{-1} \text{ second}^{-1}$) (Byers et al. 2008). The lower viscosity of nitrogen may explain why nitrogen/oxygen mixtures resulted in a small but statistically significant decrease in resistance when compared to 100% oxygen.

In a previous study where a turbulent gas flow pattern through an ET_{tube(2.5)} (length 14.8 cm) and an ET_{tube(3.5)} (length 18.8 cm) was induced by a flow rate that was twice of the present study ($100 \text{ mL second}^{-1}$), the replacement of air for a mixture of 80% helium and 20% of oxygen reduced the Re from 3118 to 935 for the ET_{tube(2.5)} and from 2228 to 668 for the ET_{tube(3.5)} (Wall 1980). Overall, during turbulent flow conditions, resistance for ET_{tube(IDs)} ranging from 2.5 to 3.5 mm was 20-30% less with 80% helium/20% oxygen than with air (Wall 1980). In the present study, despite the Re indicating the prevalence of a laminar flow pattern, that would favor a greater decrease in R_{insp} and R_{exp} with nitrogen/oxygen mixtures, resistance was 26.2% lower with Heliox_(70%) than with a similar nitrogen/oxygen mixture (FIO_{2(30%)}).

The Re, based on the classic work of Osborne Reynolds published in 1883 (Reynolds 1883), has been used to estimate the pattern of gas flow through an endotracheal tube (Wall 1980, Jarreau et al. 1999, Gerbeaux et al. 2005, Takasugi et al. 2016). Although the $\text{Re} < 2000$ suggests that a laminar flow pattern prevailed with all ET_{tube(IDs)} in the present study, this formula considers gas flow through a perfectly straight tube and does not account for the slip joint, which introduces a point of discontinuity in the flow path and contributes to turbulent flow (Takasugi et al. 2016, Lumb & Thomas 2021). This is particularly important with smaller endotracheal tubes, where there is a greater discrepancy between the inner diameter of the connecting end to the endotracheal tube (e.g. 4.5, 3.5, and 2.5 mm) and of the connecting end to the ventilator (15 mm)

(Takasugi et al. 2016; Takahashi et al. 2023). If the gas flow pattern changes from laminar to turbulent, the relationship between the ΔP and flow through the tube, is no longer linear as the pressure change across the tube increases as a function of the square of the flow rate (Mitchell & Jones 2005, Takasugi et al. 2016; Takahashi et al. 2023).

The length of all endotracheal tubes used in this study was standardized to 14 cm, as longer endotracheal tubes increase the work of breathing and resistance to gas flow. This was observed in an in vitro study by Mohr et al (2017), where reducing the length of the endotracheal tube by 27 to 40% decreased the work of breathing by approximately 10.1%. In our study, a significant increase in R_{insp} and R_{exp} was observed with the reduction of the $\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$, corroborating the findings of Miyake et al (2018), who observed twice the diaphragmatic pressure gradient (representing the work of breathing) with an $\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$ of 2 mm increased resistance to gas flow in comparison with a 4 mm $\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$. In a study evaluating individuals undergoing colonoscopy, intubation with $\text{ET}_{\text{tube(7.0)}}$ resulted in significantly higher R_{AW} compared with patients intubated with $\text{ET}_{\text{tube(IDs)}}$ of 7.5 and 8 mm during pneumoperitoneum (Li et al. 2002).

As previously reported in both human studies (Hess & Tabor, 1993) and computational simulations (Barbini et al., 2001), R_{insp} was consistently lower than R_{exp} across all simulations in this study. In a live animal, this difference can be explained by the fact that transmural pressure across the intrathoracic airways (i.e., the difference in pressure between the inner and the outer portion of the airways) is typically greater during inspiration than during expiration, leading to a relative increase in airway diameter during inspiration (Hess & Tabor, 1993; Paredi et al., 2010). However, this effect is likely absent in the present study due to the structural rigidity of the endotracheal tube and the test lung system, which lacks the relatively compliant airway dynamics found in living subjects. Instead, the higher R_{exp} observed in our simulations is more plausibly explained by two

mechanical factors: (1) the greater peak expiratory flow compared to inspiratory flow when applied to the same rigid, resistive structures of the test lung, and (2) the additional resistance imposed by the ventilator's expiratory valve during expiration (DiBlasi et al. 2008).

Despite the relevance of the present study in advancing the understanding of the effect of helium on resistance to gas flow, certain limitations must be acknowledged. Firstly, the experimental setup does not fully replicate the physiological conditions of a living respiratory system. More specifically, under pathological conditions, increased resistance in the lower airways (such as in asthma) may lead to uneven alveolar filling and increase the time necessary to achieve true P_{plat} , that is, the distending pressure of the lungs with zero airflow (Barberis et al. 2003; Henderson & Sheel 2012). Measurements of P_{plat} after an inspiratory pause lasting between 0.5 and 2.0 seconds (0.75 seconds in the present report) may be enough to achieve near zero airflow in healthy lungs, but this assumption may stray from reality in the presence of conditions that may increase R_{AW} , such as airway secretions and collapsible airways, which results in alveoli with different time-constants (i.e. different times to fill during inspiration and to empty during expiration) and prolongs the time achieve true static (zero flow) conditions (Henderson & Sheel 2012). Overestimation of P_{plat} in the presence of lung/small airway disease (asthma) will lead to an underestimation of R_{insp} , calculated as $(P_{\text{peak}} - P_{\text{plat}}) / \dot{V}_{\text{insp}}$, and to and overestimation of R_{exp} , calculated as $(P_{\text{plat}} - \text{PEEP}) / \dot{V}_{\text{exp(peak)}}$. On the other hand, air trapping in the lungs due to high R_{exp} can also lead to an auto-PEEP phenomenon, potentially causing underestimation of R_{exp} measured by the formula above (Blanch et al. 2005). Finally, the use of a single model of mechanical ventilator may introduce technical bias, as different devices may employ varying algorithms for measurement of resistance, potentially influencing the outcomes. However, the methods to calculate R_{insp} and R_{exp}

are considered standard and used by other ventilators and monitoring systems (Hess & Kacmarek 2019)

In conclusion, this study demonstrated that the use of Heliox_(50%) and Heliox_(70%) minimized the increase in resistance to gas flow induced by progressive decreases in ET_{tube(ID)} using an *in vitro* cat model of mechanical ventilation. Helium/oxygen mixtures were superior to oxygen and nitrogen/oxygen mixtures, and the beneficial effect of increasing the helium concentration from 50 to 70% (decreases in both R_{insp} and R_{exp}) became evident when resistance to gas flow was higher (ET_{tube(2.5)}). Although this *in vitro* experimental study does not replicate all the complexities of a respiratory system, these findings demonstrate relevant perspectives for future clinical applications. If mechanical ventilation is required in cases where R_{AW} is high, such as in feline bronchitis and asthma, in addition to the use an endotracheal tube with the largest internal diameter possible, Heliox_(50%) and Heliox_(70%) may serve as a strategy to reduce R_{AW} and the WOB.

References

Barberis L, Manno E, Guérin C (2003) Effect of end-inspiratory pause duration on plateau pressure in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 29, 130–134.

Barbini P, Cevenini G, Bernardi F et al. (2001) Effect of compliant intermediate airways on total respiratory resistance and elastance in mechanical ventilation. *Med Eng Phys* 23, 185–194.

Blanch L, Bernabé F, Lucangelo U (2005) Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 50, 110–123.

Byers CG, Romeo K, Johnson AS et al. (2008) Helium-oxygen gas-carrier mixture (heliox): a review of physics and potential applications in veterinary medicine. *J Vet Emerg Crit Care* 18, 586–594.

DiBlasi RM, Salyer JW, Zignego JC et al. (2008) The impact of imposed expiratory resistance in neonatal mechanical ventilation: a laboratory evaluation. *Respir Care* 53, 1450–1460.

Ewart SL. (2021) Overview of respiratory function: Ventilation of the lungs. In: *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (6th ed). Klein BG (ed). Elsevier, St Louis, USA. pp. 518–531.

Gerbeaux P, Gainnier M, Arnal JM et al. (2005) Effects of helium–oxygen mixtures on endotracheal tubes: an in vitro study. *J Biomech* 38, 33–37.

Habre W, Asztalos T, Sly PD et al. (2001) Viscosity and density of common anaesthetic gases: implications for flow measurements. *Br J Anaesth* 87, 602–607.

Henderson WR, Sheel AW (2012) Pulmonary mechanics during mechanical ventilation. *Respir Physiol Neurobiol* 180, 162–172.

Hess D, Tabor T (1993) Comparison of six methods to calculate airway resistance during mechanical ventilation in adults. *J Clin Monit* 9, 275–282.

Hess DR (2014) Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 59, 1773–1794.

Hess DR, Kacmarek RM (2019) Basic Pulmonary Mechanics During Mechanical Ventilation. In: *Essentials of Mechanical Ventilation* (4th ed). Hess DR, Kacmarek RM (eds). McGraw Hill, New York, USA. pp. 322–330.

Jarreau PH, Louis B, Dassieu G et al. (1999) Estimation of inspiratory pressure drop in neonatal and pediatric endotracheal tubes. *J Appl Physiol* 87, 36–46.

Jonson B, Nordström L, Olsson SG et al. (1975) Monitoring of ventilation and lung mechanics during automatic ventilation. A new device. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 11, 729–743.

Johnson LR, King LG (2023) Lower airway disease. In: Feline emergency and critical care medicine (2nd ed). Davis H, Magee D (eds). Wiley-Blackwell, Hoboken, USA. pp. 171–184.

Kerr CL, Teixeira Neto FJ (2024) Respiratory physiology and pathophysiology. In: Veterinary Anesthesia and Analgesia, The 6th Edition of Lumb and Jones (6th ed). Lamont L, Grimm K, Robertson S et al. (eds). Wiley-Blackwell, USA. pp. 697–749.

Kneyber MCJ, van Heerde M, Twisk JWR et al. (2009) Heliox reduces respiratory system resistance in respiratory syncytial virus induced respiratory failure. Crit Care 8, R172–R180.

Li Y, Lu Y, Tan X et al. (2022) Effect of endotracheal tube size on airway resistance and dynamic lung compliance. Medicine (Baltimore) 101, e31410.

Lumb AB, Thomas C (2021) Respiratory system resistance. In: Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology (9th edn). Lumb AB, Thomas C (eds). Elsevier, Amsterdam, Netherlands. pp. 27–41.

Mitchell V, Jones H (2005) Gas, tubes and flow. Anaesth Intensive Care Med 6, 240–242.

Miyake F, Suga R, Akiyama T et al. (2018) An in vitro evaluation of the influence of neonatal endotracheal tube diameter and length on the work of breathing. *Paediatr Anaesth* 28, 458–462.

Mohr R, Thomas J, Cannizzaro V et al. (2017) Impact of endotracheal tube shortening on work of breathing in neonatal and pediatric in vitro lung models. *Paediatr Anaesth* 27, 942–948.

Ospina-Argüelles DA (2024) Effect of increasing endotracheal tube diameter on lung mechanics and arterial blood gas analysis of anesthetized cats under volume-controlled ventilation or pressure-controlled ventilation. PhD Thesis, Botucatu School of Medicine, São Paulo State University (UNESP) pp. 1–53.

Paredi P, Goldman M, Alamen A et al. (2010) Comparison of inspiratory and expiratory resistance and reactance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 65, 263–267.

Reynolds O (1883) An experimental investigation of the circumstances which determine whether the motion of water shall be direct or sinuous, and of the law of resistance in parallel channels. *Philos Trans R Soc Lond* 174, 935–982.

Szczapa T, Kwapień P, Merritt TA (2022) Neonatal applications of heliox: a practical review. *Front Pediatr* 10, 855050.

Takahashi K, Toyama H, Kubo R et al. (2023) Effectiveness of substantial shortening of the endotracheal tube for decreasing airway resistance and increasing tidal volume during pressure-controlled ventilation in pediatric patients: a prospective observational study. *J Clin Monit Comput* 37, 1513–1519.

Takasugi Y, Futagawa K, Kazuhara K et al. (2016) Roles of endotracheal tubes and slip joints in respiratory pressure loss: a laboratory study. *J Anesth* 30, 789–795.

Teixeira-Neto FJ, Kerr C (2024) Oxygen therapy, mechanical ventilation, and anesthetic management of patients with respiratory disease. In: *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, The 6th Edition of Lumb and Jones (6th ed). Lamont L, Grimm K, Robertson S et al. (eds). Wiley-Blackwel, USA. pp. 750–821.

Wall MA (1980) Infant endotracheal-tube resistance: effects of changing length, diameter, and gas-density. *Crit Care Med* 8, 38–40.

Wigmore T, Stachowski E (2006) A review of the use of Heliox in the critically ill. *Crit Care Resusc* 8, 64–72.

APÊNDICE A

S1) Calculation of the Reynolds number (Re) to determine the pattern of gas flow (laminar or turbulent) through a straight tube

$$Re = \frac{\text{Gas density (kg m}^{-3}\text{)} \times \text{Gas velocity (m second}^{-1}\text{)} \times ET_{\text{tube(ID)}}(\text{m})}{\text{Dynamic gas viscosity (kg m}^{-1}\text{ second}^{-1}\text{)}}$$

A) Calculation of gas velocity through each endotracheal tube ($ET_{\text{tube(4.5)}}$, $ET_{\text{tube(3.5)}}$, and $ET_{\text{tube(2.5)}}$):

Gas velocity is calculated as: $v = \dot{Q}/A$

Where:

v = velocity of gas flow (m second⁻¹),

$\dot{Q}$ = volumetric flow rate (m³ second⁻¹),

A = cross-sectional area of the tube (m²).

Step 1: Calculation of volumetric flow rate ($\dot{Q}$)

The volumetric flow rate is calculated as: $\dot{Q} = V/t$

Where V (volume) is the tidal volume (40 mL) and t (time) is the inspiratory time (0.75 seconds)

$$\dot{Q} = 0.00005333 \text{ m}^3 \text{ second}^{-1}$$

Step 2: Calculation of the cross-sectional area (A) for each endotracheal tube internal diameter

The cross-sectional area (A) of the tube is calculated as: $A = \pi (d/2)^2$

Where d is the diameter of the endotracheal tube in meters:

• $ET_{\text{tube(4.5)}}$: 0.0045 m

• $ET_{\text{tube(3.5)}}$: 0.0035 m

• $ET_{\text{tube(2.5)}}$: 0.0025 m

Step 3: Calculation gas velocity for each endotracheal tube

$\dot{Q}$ and A for each diameter are substituted into the velocity formula:

• **For ET_{tube(4.5)}:**

$$A = \pi (0.0045/2)^2 = \pi \cdot (0.00225)^2 = 1.59 \times 10^{-5} \text{ m}^2$$

$$v = 0.00005333 / 1.59 \times 10^{-5}$$

$$v = 3.35 \text{ m second}^{-1}$$

• **For ET_{tube(3.5)}:**

$$A = \pi (0.0035/2)^2 = \pi \cdot (0.00175)^2 = 9.62 \times 10^{-6} \text{ m}^2$$

$$v = 0.00005333 / 9.62 \times 10^{-6}$$

$$v = 5.55 \text{ m second}^{-1}$$

For ET_{tube(2.5)}:

$$A = \pi (0.0025/2)^2 = \pi \cdot (0.00125)^2 = 4.91 \times 10^{-6} \text{ m}^2$$

$$v = 0.00005333 / (4.91 \times 10^{-6})$$

$$v = 10.86 \text{ m second}^{-1}$$

B) Calculation the Reynolds number (Re):

$$Re = \frac{\text{Gas density (kg meter}^{-3}) \times \text{Gas velocity (meters second}^{-1}) \times \text{ET}_{\text{tube(ID)}}(\text{meters})}{\text{Dynamic gas viscosity (kg meter}^{-1} \text{ second}^{-1})}$$

Step 1: Gas properties (density and dynamic viscosity)

For FiO_{2(100%)}, FiO_{2(50%)}, FiO_{2(30%)}, Heliox_(50%) and Heliox_(70%) the relevant properties are (Byers et al. 2008; Habre et al. 2001):

• **FiO_{2(100%)}:**

$$\text{Gas density} = 1.249 \text{ kg m}^{-3}$$

$$\text{Dynamic gas viscosity} = 2.018 \times 10^{-5} \text{ kg m}^{-1} \text{ second}^{-1}$$

• **FIO₂(50%):**

The mixture properties are approximate as:

$$\text{Gas density} = (0.5 \times 1.249) + (0.5 \times 1.093) = 1.171 \text{ kg m}^{-3}$$

$$\text{Dynamic gas viscosity} = (0.5 \times 2.018 \times 10^{-5}) + (0.5 \times 1.781 \times 10^{-5}) = 1.899 \times 10^{-5} \text{ kg m}^{-1} \text{ second}^{-1}$$

• **FIO₂(30%):**

The mixture properties are approximate as:

$$\text{Gas density} = (0.3 \times 1.249) + (0.7 \times 1.093) = 1.1398 \text{ kg m}^{-3}$$

$$\text{Dynamic gas viscosity} = (0.3 \times 2.018 \times 10^{-5}) + (0.7 \times 1.781 \times 10^{-5}) = 1.8521 \times 10^{-5} \text{ kg m}^{-1} \text{ second}^{-1}$$

• **Heliox(50%):**

The mixture properties are approximate as:

$$\text{Gas density} = (0.5 \times 1.249) + (0.5 \times 0.179) = 0.714 \text{ kg m}^{-3}$$

$$\text{Dynamic gas viscosity} = (0.5 \times 2.018 \times 10^{-5}) + (0.5 \times 1.94 \times 10^{-5}) = 1.979 \times 10^{-5} \text{ kg (m} \times \text{second)}^{-1}$$

• **Heliox(70%):**

The mixture properties are approximate as:

$$\text{Gas density} = (0.3 \times 1.249) + (0.7 \times 0.179) = 0.5 \text{ kg m}^{-3}$$

$$\text{Dynamic gas viscosity} = (0.3 \times 2.018 \times 10^{-5}) + (0.7 \times 1.94 \times 10^{-5}) = 1.963 \times 10^{-5} \text{ kg (m} \times \text{second)}^{-1}$$

Step 2: Endotracheal tube internal diameter

• ET_{tube(4.5)}: 0.0045 meters

• ET_{tube(3.5)}: 0.0035 meters

• ET_{tube(2.5)}: 0.0025 meters

Step 3: Flow velocities flow for each endotracheal tube

• ET_{tube(4.5)}: $v = 3.35 \text{ meters second}^{-1}$

- $ET_{\text{tube}(3.5)}$: $v = 5.55 \text{ meters second}^{-1}$
- $ET_{\text{tube}(2.5)}$: $v = 10.86 \text{ meters second}^{-1}$

Step 4: Reynolds number for each endotracheal tube internal diameter

• $ET_{\text{tube}(2.5)}$:

$$FiO_{2(100\%)}: Re = (1.249 \times 10.86 \times 0.0025) / 2.018 \times 10^{-5} = 1,678.9$$

$$FiO_{2(50\%)}: Re = (1.171 \times 10.86 \times 0.0025) / 1.899 \times 10^{-5} = 1,673.4$$

$$FiO_{2(30\%)}: Re = (1.1398 \times 10.86 \times 0.0025) / 1.8521 \times 10^{-5} = 1,670.3$$

$$Heliox_{(50\%)}: Re = (0.714 \times 10.86 \times 0.0025) / 1.979 \times 10^{-5} = 980.1$$

$$Heliox_{(70\%)}: Re = (0.5 \times 10.86 \times 0.0025) / 1.963 \times 10^{-5} = 691.2$$

• $ET_{\text{tube}(3.5)}$:

$$FiO_{2(100\%)}: Re = (1.249 \times 5.55 \times 0.0035) / 2.018 \times 10^{-5} = 1,202.3$$

$$FiO_{2(50\%)}: Re = (1.171 \times 5.55 \times 0.0035) / 1.899 \times 10^{-5} = 1,196.96$$

$$FiO_{2(30\%)}: Re = (1.1398 \times 5.55 \times 0.0035) / 1.8521 \times 10^{-5} = 1,195.52$$

$$Heliox_{(50\%)}: Re = (0.714 \times 5.55 \times 0.0035) / 1.979 \times 10^{-5} = 701.05$$

$$Heliox_{(70\%)}: Re = (0.5 \times 5.55 \times 0.0035) / 1.963 \times 10^{-5} = 494.83$$

• $ET_{\text{tube}(4.5)}$:

$$FiO_{2(100\%)}: Re = (1.249 \times 3.35 \times 0.0045) / 2.018 \times 10^{-5} = 933.20$$

$$FiO_{2(50\%)}: Re = (1.171 \times 3.35 \times 0.0045) / 1.899 \times 10^{-5} = 929.7$$

$$FiO_{2(30\%)}: Re = (1.1398 \times 3.35 \times 0.0045) / 1.8521 \times 10^{-5} = 928.1$$

$$Heliox_{(50\%)}: Re = (0.714 \times 3.35 \times 0.0045) / 1.979 \times 10^{-5} = 543.74$$

$$Heliox_{(70\%)}: Re = (0.5 \times 3.35 \times 0.0045) / 1.963 \times 10^{-5} = 383.89$$

References:

Byers CG, Romeo K, Johnson AS, Campoy L (2008) Helium-oxygen gas-carrier mixture (heliox): a review of physics and potential applications in veterinary medicine. *J Vet Emerg Crit Care* 18, 586–594.

Habre W, Asztalos T, Sly PD, et al. (2001) Viscosity and density of common anaesthetic gases: implications for flow measurements. *Br J Anaesth* 87, 602–607.

Table S1: Mean (lower-upper range) values of expired tidal volume (V_{Texp})* and quasistatic compliance (C_{qst})** recorded with several gas mixtures during progressive decreases in endotracheal tube internal diameter ($\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$) using an *in vitro* model of volume-controlled ventilation (tidal volume set at 40 mL and compliance of test lung set at 8 mL $\text{cmH}_2\text{O}^{-1}$).

Variable	Inspired gas	$\text{ET}_{\text{tube(ID)}}$		
		4.5 mm	3.5 mm	2.5 mm
V_{Texp} (mL)	$\text{FIO}_{2(100\%)}$	39.4 (39–40.8)	40 (38.6–40.2)	39.1 (38.4–39.7)
	$\text{FIO}_{2(50\%)}$	39.1 (39.5–40.9)	40.2 (40–41.1)	39.1 (38.5–39.2)
	$\text{FIO}_{2(30\%)}$	39.1 (38.2–40.7)	40.4 (39.3–42.2)	38.8 (38.5–39.8)
	$\text{Heliox}_{(50\%)}$	38.9 (38.5–39.8)	39.2 (38.7–39.7)	40.2 (38.5–41.8)
	$\text{Heliox}_{(70\%)}$	39.5 (39.0–40.0)	41 (39.0–41.7)	39.9 (38.5–41.2)
C_{qst} (mL $\text{cmH}_2\text{O}^{-1}$)	$\text{FIO}_{2(100\%)}$	8 (7.9–8.1)	8.1 (7.9–8.2)	8.2 (8–8.4)
	$\text{FIO}_{2(50\%)}$	8 (7.8–8.1)	7.9 (7.8–8.3)	8.2 (7.9–8.4)
	$\text{FIO}_{2(30\%)}$	8 (7.8–8.2)	8.4 (8.3–8.4)	8.1 (8–8.1)
	$\text{Heliox}_{(50\%)}$	8 (7.8–8.3)	8 (7.7–8.2)	8 (7.9–8.2)
	$\text{Heliox}_{(70\%)}$	8 (8.1–8.3)	8 (7.7–8.1)	8 (7.8–8.2)

$\text{FIO}_{2(100\%)}$, 100% inspired fraction; $\text{FIO}_{2(50\%)}$, 50% nitrogen / 50% oxygen; $\text{FIO}_{2(30\%)}$, 70% nitrogen, 30% oxygen; $\text{Heliox}_{(50\%)}$, 50% helium / 50% oxygen; $\text{Heliox}_{(30\%)}$, 70% helium / 30% oxygen

* Target V_{Texp} of 40 mL with an acceptable range of between 38 and 42 mL

** Target C_{qst} of 8 mL $\text{cmH}_2\text{O}^{-1}$ with an acceptable range between 7.5 and 8.5 mL $\text{cmH}_2\text{O}^{-1}$