

## **Teste de Respiração Espontânea com 5 e 10 minutos em Recém-nascidos Muito Baixo Peso: ensaio clínico randomizado**

**Spontaneous Breathing Trial with 5 and 10 minutes in Very Low Birth Weight Infants: randomized controlled trial**

**Prueba de ventilación espontánea con 5 y 10 minutos en recién nacidos de muy bajo peso: ensayo controlado aleatorio**

Recebido: 22/03/2022 | Revisado: 29/03/2022 | Aceito: 04/04/2022 | Publicado: 10/04/2022

### **Raphaela Farias Teixeira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4227-9172>  
Centro Universitário CESMAC; Brasil  
Maternidade Escola Santa Mônica, Brasil  
E-mail: [fraphaelafarias@hotmail.com](mailto:fraphaelafarias@hotmail.com)

### **Cinthia Maria Xavier Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1390-8934>  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Brasil  
Maternidade Escola Santa Mônica, Brasil  
E-mail: [cinthiamcosta@hotmail.com](mailto:cinthiamcosta@hotmail.com)

### **Roxane Carnaúba Amorim Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6094-348X>  
Universidade Federal de Alagoas, Brasil  
Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes, Brasil  
E-mail: [roxaneamorim@hotmail.com](mailto:roxaneamorim@hotmail.com)

### **Maysa de Jesus Santiago Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2937-5135>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: [maysasantiago2010@hotmail.com](mailto:maysasantiago2010@hotmail.com)

### **Anne Kelly de Melo Calheiros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3404-5437>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: [annekellycalheiros@gmail.com](mailto:annekellycalheiros@gmail.com)

### **Victor Santana Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0194-7397>  
Universidade Federal de Alagoas, Brasil  
Centro de Epidemiologia e Saúde Pública, Brasil  
E-mail: [santosvictor19@gmail.com](mailto:santosvictor19@gmail.com)

### **Samir Buainain Kassar**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1068-6360>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: [samirbkr@uol.com.br](mailto:samirbkr@uol.com.br)

### **Ricardo Queiroz Gurgel**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9651-3713>  
Universidade Federal de Sergipe, Brasil  
E-mail: [ricardoqgurgel@gmail.com](mailto:ricardoqgurgel@gmail.com)

### **Andrea Monteiro Correia Medeiros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4930-7623>  
Universidade Federal de Sergipe, Brasil  
E-mail: [andreamcmedeiros@gmail.com](mailto:andreamcmedeiros@gmail.com)

## **Resumo**

Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos de um Teste de Respiração Espontânea (TRE) de 5 minutos e de 10 minutos nas taxas de sucesso na extubação de recém-nascidos muito baixo peso (RNMBP) comparado ao julgamento clínico isolado. Foi realizado um ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego em duas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal em Alagoas, Brasil, incluindo 88 RNMBP alocados em três grupos: grupo controle, TRE de 5 minutos e TRE de 10 minutos. O TRE foi realizado com o modo ventilatório ET-CPAP com PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O, fluxo inspiratório de 10 L/min e FiO<sub>2</sub> de 30%. O desfecho primário foi a taxa de sucesso na extubação, definida como a não necessidade de reintubar em até sete dias após a extubação. Não houve diferença significativa entre os três grupos em relação à proporção da taxa de sucesso na extubação (p = 0,644), displasia broncopulmonar (DPB) (p = 0,790) e internamento hospitalar (p = 0,175). Passar em um TRE com 5 ou 10 minutos não melhorou as taxas de

sucesso na extubação de RNMBP em comparação com o julgamento clínico isolado ou fez diferença na ocorrência de DBP e no tempo de internamento hospitalar. O desenvolvimento de um teste de prontidão para extubação continua sendo um desafio no manejo ventilatório da população neonatal.

**Palavras-chave:** Recém-nascido Prematuro; Recém-Nascido de Muito Baixo Peso; Desmame do Respirador; Extubação; Respiração artificial; Terapia Intensiva Neonatal.

### Abstract

This clinical trial aimed to evaluate the effects of a 5-minutes SBT and a 10-minutes SBT on successful extubation rates of very low birth weight (VLBW) infants compared to clinical judgment alone. A double-blind randomized controlled trial was conducted in two NICU in Alagoas, Brazil, including 88 VLBW infants allocated in three groups: control group, 5-minutes SBT and 10-minutes SBT. SBT was performed under endotracheal CPAP mode with 5 cmH<sub>2</sub>O positive end-expiratory pressure, inspiratory flow 10 L/min and FiO<sub>2</sub> of 30%. The primary outcome was successful extubation rate, defined as no need for reintubation within 7 days after extubation. There was no difference among the three groups in relation to the proportion of successful extubation rate ( $p = 0.644$ ), bronchopulmonary dysplasia (BPD) ( $p = 0.790$ ) and hospital length stay ( $p = 0.175$ ). To have passed the 5-minutes or the 10-minutes SBT did not improve successful extubation rates in VLBW infants compared to clinical judgment alone or made difference in BPD occurrence and hospital stay length. Designing a predictor test of extubation readiness in preterm infants remains a challenging in respiratory management.

**Keywords:** Infant, Premature; Infant, Very Low Birth Weight; Airway Extubation; Respiration, Artificial; Ventilator Weaning; Intensive Care, Neonatal.

### Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de una Prueba de ventilación espontánea (PVE) de 5 y 10 minutos en las tasas de extubación exitosa de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) en comparación con el juicio clínico solo. Se realizó un ensayo controlado aleatorio doble ciego en dos Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de Alagoas, Brasil, que incluyó 88 RNMBP asignados en tres grupos: grupo de control, PVE de 5 minutos y PVE de 10 minutos. El PVE se realizó con el modo ventilatorio ET-CPAP con PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O, flujo inspiratorio de 10 L/min y FiO<sub>2</sub> del 30%. El resultado primario fue la tasa de extubación exitosa, definida como la ausencia de necesidad de reintubación en los 7 días siguientes a la extubación. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a la proporción de tasas de extubación exitosa ( $p = 0,644$ ), la displasia broncopulmonar (DBP) ( $p = 0,790$ ) y la duración de la estancia hospitalaria ( $p = 0,175$ ). Superar la PVE de 5 minutos o la de 10 minutos no mejoró las tasas de extubación exitosa en los RNMBP en comparación con el juicio clínico por sí solo ni supuso una diferencia en la aparición de DBP ni en la duración de la estancia hospitalaria. El desarrollo de una prueba de predicción de la preparación para la extubación sigue siendo un reto en el manejo ventilatorio de la población neonatal.

**Palabras clave:** Recien Nacido Prematuro; Recién Nacido de muy Bajo Peso; Extubación Traqueal; Respiración Artificial; Desconexión del Ventilador; Cuidado Intensivo Neonatal.

## 1. Introdução

Estima-se que o nascimento de recém-nascidos (RN) prematuros corresponda a aproximadamente 14,6% dos nascidos vivos no mundo, a maioria dos quais requerendo cuidados neonatais intensivos e ventilação mecânica invasiva (VMI) logo após o nascimento (Chawanpaiboon et al, 2019; Stoll et al, 2015; Walsh et al, 2005). Apesar de imprescindível para garantir a sobrevivência destes RN, o tempo prolongado de VMI está associado a um aumento da morbi-mortalidade dos mesmos (Choi, Lee, Park & Jun, 2018; Robbins et al, 2015; Shalish et al, 2019a), implicando em esforços cada vez maiores para limitar sua duração.

Atualmente, a tomada de decisão para extubação é rotineiramente baseada no julgamento clínico, a partir da análise da gasometria, necessidade de oxigênio e parâmetros ventilatórios. No entanto, o fracasso na extubação ainda ocorre em cerca de 20-40% dos RN (Chawla et al, 2017; Hermeto, Martins, Ramos, Bhering & Sant'Anna, 2009; Manley, Doyle, Owen & Davis, 2016; Shalish et al, 2019a), uma vez que o julgamento clínico é subjetivo, por vezes impreciso, e possibilita uma grande variabilidade de práticas.

Nos últimos anos, Testes de Respiração Espontânea (TRE) têm sido cada vez mais utilizados para estabelecer a prontidão para extubação nos RN em muitas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN) no Brasil e no mundo, numa tentativa de reduzir a natureza imprecisa do julgamento clínico (Al-mandari et al, 2015; Bacci, Johnston, Hattori, Pereira &

Azevedo, 2020).

Até o momento, estão descritos na literatura poucos estudos que avaliaram a acurácia do TRE na população neonatal, evidenciando no geral uma boa sensibilidade, mas uma moderada a baixa especificidade do teste (Chawla, Natarajan, Gelmini & Kazzi, 2013; Dassios, Kaltsogianni & Greenough, 2017; Fiatt et al, 2021; Janjindamai, Pasee & Thatrimontrichai, 2017; Kaczmarek, Kamlin, Morley, Davis & Sant'Anna, 2013; Kamlin, Davis & Morley, 2006; Shalish et al, 2020). Uma recente revisão sistemática concluiu que faltam evidências que corroborem o uso do TRE como um preditor independente de falha na extubação de RN prematuros, recomendando que estudos com melhor qualidade metodológica sejam realizados definindo estratégias mais apropriadas para melhorar a acurácia do TRE (Teixeira et al, 2021).

Na população neonatal, o TRE têm sido realizado com duração total entre 3 e 10 minutos para avaliar a capacidade do RN respirar espontaneamente via CPAP endotraqueal (pressão contínua nas vias aéreas endotraqueal) (Al Mandhari, Finelli, Chen, Tomlinson & Nonoyama, 2019; Andrade et al, 2010; Chawla et al, 2013; Dassios et al, 2017; Fiatt et al, 2021; Janjindamai et al, 2017; Kaczmarek et al, 2013; Kamlin et al, 2006; Kamlin, Davis, Argus, Mills & Morley, 2008; Nakato, Ribeiro, Simão, Da Silva & Nohama, 2021; Shalish et al, 2020; Vervenioti, Dassios, Sinopidis & Dimitriou, 2021). A duração ideal para realizar o teste nos RN ainda permanece como uma lacuna, uma vez que tempos curtos demais podem ser insuficientes para avaliar se os RN prematuros sustentam a respiração espontânea, e tempos grandes demais podem levar o RN à fadiga e ao insucesso na extubação.

Diante disso, esta pesquisa teve como objetivo avaliar os efeitos de um TRE de 5 minutos e de um TRE de 10 minutos nas taxas de sucesso na extubação de recém-nascidos muito baixo peso (RNMBP) comparado ao julgamento clínico isolado. A hipótese foi de que um TRE com duração de 5 minutos, que exige menor demanda respiratória do RN, pode resultar em uma maior taxa de sucesso na extubação de RNMBP comparado a um TRE com duração de 10 minutos ou ao julgamento clínico isolado. o parágrafo como modelo.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Desenho do estudo**

Entre abril de 2018 e dezembro de 2019, foi realizado um ensaio clínico randomizado (ECR) controlado duplo cego em duas UTIN de dois hospitais referência para gestantes de alto risco no estado de Alagoas, Nordeste, Brasil. Este protocolo de pesquisa seguiu as recomendações do Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) (Moher et al, 2010).

### **2.2 População estudada**

Foram estabelecidos como critérios de elegibilidade: (1) RN prematuros com peso ao nascimento menor que 1500g; (2) com diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório do RN (SDR-RN); (3) que fizeram uso de VMI por mais de 24 horas e (4) aptos à primeira extubação. Os critérios elegíveis para extubação foram definidos baseados no julgamento clínico da equipe médica de cada UTIN, incluindo RN clinicamente estáveis, eutérmicos, ativos, com pressão média de vias aéreas menor que 8 cmH<sub>2</sub>O, fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) menor que 30% e valores gasométricos normais. Os RN que apresentavam alguma má-formação congênita cardíaca ou neurológica, ou síndrome genética foram excluídos da amostra.

### **2.3 Randomização**

Os participantes foram aleatoriamente distribuídos seguindo um procedimento de randomização simples (números aleatórios gerados por computador) para um dos três grupos do estudo. A alocação dos pacientes foi realizada por um colaborador que não estava envolvido na coleta nem na análise dos dados, em envelopes opacos, lacrados e numerados. Os envelopes só foram abertos imediatamente antes da realização da intervenção, pelos pesquisadores avaliadores. O

procedimento de extubação foi realizado pelos profissionais fisioterapeutas do serviço, cegos com relação à alocação dos pacientes nos grupos de estudo e com relação ao resultado do TRE.

#### 2.4 Intervenções

Os participantes que atingiram os critérios elegíveis para extubação foram randomizados em três grupos: Grupo Controle (GC), que foi apenas submetido à avaliação inicial e seguiu a rotina da instituição; Grupo TRE-5 minutos (TRE-5min), que realizou um TRE com duração de 5 minutos, e Grupo TRE-10 minutos (TRE-10min), que realizou um TRE com duração de 10 minutos.

Pesquisadores previamente treinados realizaram as avaliações e o teste. Na avaliação inicial, foram coletados os seguintes parâmetros: frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), através do oxímetro de pulso disponível no setor; frequência respiratória (FR), através da inspeção do movimento do tórax durante 1 minuto; e Sinais de esforço respiratório, através do Boletim de Silverman-Andersen (BSA). Nos grupos testes, os mesmos parâmetros foram coletados aos 3<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> minutos, dependendo do grupo de alocação. Os parâmetros ventilatórios e modo ventilatório pré-extubação foram coletados diretamente do monitor do ventilador.

O TRE foi realizado com o modo ventilatório ET-CPAP com pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5 cmH<sub>2</sub>O, fluxo inspiratório de 10 L/min e FiO<sub>2</sub> de 30%. Foram reprovados no TRE os RN que apresentaram FC menor que 100 bpm por mais de 15 segundos, SpO<sub>2</sub> menor que 85% por mais de 15 segundos e BSA maior que 5, a qualquer momento durante o tempo de realização do teste.

Os RN que apresentaram sinais de instabilidade hemodinâmica durante a realização do teste foram retornados aos parâmetros ventilatórios pré-teste e foi registrado o momento e os motivos da reprovação no teste. Após 30 minutos (e normalização da FR, FC e SpO<sub>2</sub> aos níveis pré-teste), todos os bebês (GC, TRE-5min e TRE-10min) foram extubados pelo profissional fisioterapeuta do serviço e colocados em ventilação não invasiva (VNI), seguindo o protocolo das instituições.

A necessidade de reintubação foi definida pela equipe médica da instituição, considerando pelo menos um dos seguintes critérios: necessidade de manter uma FiO<sub>2</sub> maior que 50% para manter uma SpO<sub>2</sub> > 88% (por mais de 2 horas); acidose respiratória com PaCO<sub>2</sub> maior que 55-60 mmHg e um pH < 7,2; mais de um episódio de apneia necessitando de ventilação com pressão positiva; e aumento importante do esforço respiratório.

Foram coletados ainda dados demográficos e clínicos dos RN, por meio da análise dos prontuários ou entrevista com as mães. Os participantes da pesquisa foram acompanhados até a alta hospitalar ou o óbito, o que acontecesse primeiro.

#### 2.5 Desfechos

Foi estabelecida como desfecho primário a taxa de sucesso na extubação, definida como a não necessidade de reintubar em até sete dias subsequentes a extubação, considerando as recomendações mais atuais sobre definição de sucesso na extubação em RN prematuros (Giaccone, Jensen, Davis & Schmidt, 2014; Shalish et al, 2019a).

Como desfechos secundários, foram avaliados a incidência de Displasia Broncopulmonar (DBP), óbito antes da alta hospitalar e o tempo total de internamento. A DBP foi definida como necessidade de oxigênio suplementar  $\geq$  28 dias em RN com 36 semanas de idade gestacional (IG) corrigida (se IG < 32 semanas), ou no 56<sup>o</sup> dia de vida (se IG  $\geq$  32 semanas), ou na alta hospitalar (Jobe & Bancalari, 2001). Os desfechos exploratórios foram o tempo, as razões e o número de reintubações, e a duração de qualquer suporte ventilatório após a primeira extubação nos sobreviventes (incluindo VMI, VNI e CPAP em selo d água nasal).

#### 2.5 Análise Estatística

As variáveis categóricas foram descritas utilizando frequência e percentagens. O Teste Qui-quadrado de Pearson foi

utilizado para comparar a proporção de variáveis categóricas entre os grupos. A distribuição normal das variáveis numéricas foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov e a maioria delas apresentava distribuição não-normal. Portanto, foram utilizados testes não paramétricos para verificar a significância das distribuições entre as variáveis do estudo. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para avaliar quaisquer diferenças nas variáveis do estudo entre os grupos. Se o teste de Kruskal-Wallis fosse significativo, seriam realizadas comparações múltiplas usando o teste de Dunn (teste post-hoc) para determinar as diferenças entre os grupos. Foram considerados estatisticamente significativos valores de  $p < 5\%$ . Todos os dados foram analisados usando o programa SPSS versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY).

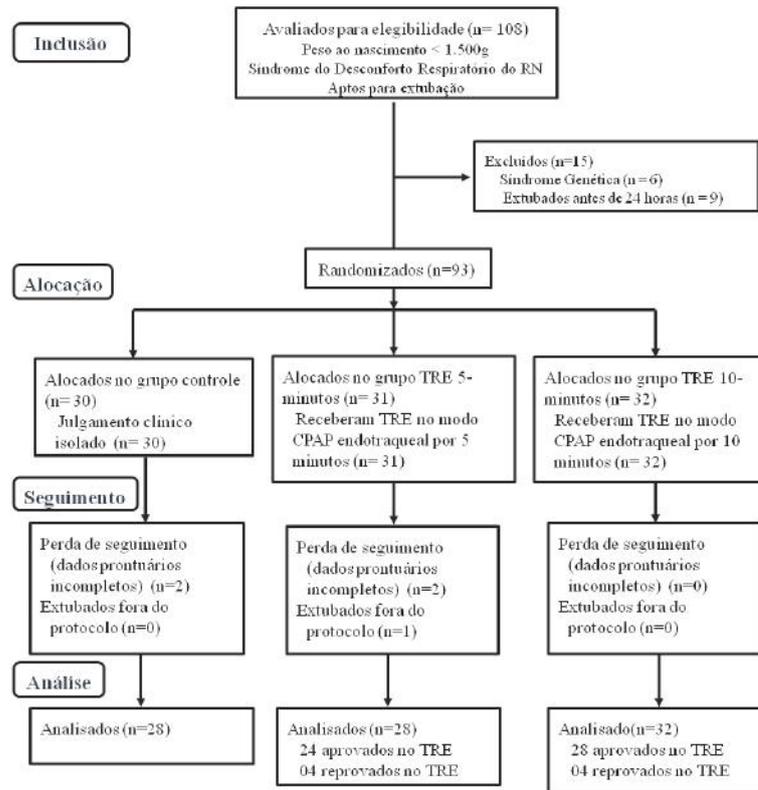
### **2.6 Considerações éticas**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário CESMAC com o parecer nº 2.555.319/2018 e cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC), com o seguinte registro: RBR-9vdnz3. Todas as genitoras assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, baseado nas diretrizes da Resolução CNS/MS 466/12.

### **3. Resultados**

Entre abril de 2018 e dezembro de 2019, cento e oito RNMBP foram avaliados para elegibilidade. Destes, quinze participantes foram previamente excluídos: seis que tinham síndrome genética e/ou má-formação cardíaca e nove que foram extubados antes de 24 horas. Noventa e três RN foram então randomizados, mas apenas 88 foram incluídos na análise primária. A amostra final foi constituída por 28 RN no GC, 28 no grupo TRE-5min e 32 no grupo TRE-10min. O diagrama do CONSORT representando o fluxo dos participantes é apresentado na Figura 1. As características demográficas e clínicas dos RN em cada um dos três grupos são mostradas na Tabela 1.

**Figura 1** – Fluxograma de um ensaio clínico sobre TRE de 5 e 10 minutos versus o julgamento clínico isolado.



TRE: teste de respiração espontânea. RN: recém-nascido. CPAP: pressão positiva contínua em vias aéreas. Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas dos recém-nascidos incluídos no estudo.

Variáveis	Controle N= 28	TRE 5-minutos N= 28	TRE 10-minutos N= 32	p-valor
<b>Maternas</b>				
Idade da mãe, mediana, IIQ	24(18.0-31.0)	22(17.2-28.2)	23(18.0-28.5)	0.708 <sup>a</sup>
> 7 consultas de pré-natal, n (%)	5 (21.7)	4 (15.4)	0 (0.0)	<b>0.047<sup>b</sup></b>
DHEG, n (%)	4 (14.3)	8 (28.6)	15 (46.9)	<b>0.023<sup>b</sup></b>
Infecção do trato urinário, n (%)	9 (32.1)	7 (25.0)	14 (43.8)	0.300 <sup>b</sup>
Corioamnionite, n (%)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	0.211 <sup>b</sup>
Uso de corticóide antenatal, n (%)	11 (39.3)	11 (39.3)	14 (43.8)	0.919 <sup>b</sup>
Cesárea, n (%)	16 (57.1)	17 (60.7)	13 (40.6)	0.246 <sup>b</sup>
<b>Neonatos</b>				
Sexo masculino, n (%)	21 (75.0)	15 (53.6)	18 (56.3)	0.195 <sup>b</sup>
Gêmeos, n (%)	2 (7.1)	3 (10.7)	5 (15.6)	0.582 <sup>b</sup>
Idade gestacional (semanas), mediana (IIQ)	29.5 (28.0-32.0)	30.0 (28.0-31.0)	30.0 (28.0-31.0)	0.944 <sup>a</sup>
Peso ao nascimento (g), mediana (IIQ)	1142 (1012-1353)	1232.5 (955-1425)	1149 (996-1285)	0.835 <sup>a</sup>
Apgar no 5º minuto, mediana (IIQ)	8 (7-9)	8 (6-9)	8 (8-9)	0.574 <sup>a</sup>
Idade gestacional corrigida do dia da extubação (semanas), mediana (IIQ)	30.5(29.0-32.0)	30(29.0-31.0)	30(29.0-31.0)	0.868 <sup>a</sup>
Peso no dia da extubação (g), mediana (IIQ)	1205 (1055-1325)	1215 (950-1400)	1117 (1022-1283)	0.562 <sup>a</sup>
<b>Assistência Ventilatória</b>				
Intubação na sala de parto, n (%)	26 (92.9)	26 (92.9)	30 (93.8)	0.987 <sup>a</sup>
Uso de surfactante, n (%)	24 (85.7)	25 (89.3)	28 (87.5)	0.922 <sup>b</sup>
Uso de metilxantinas, n (%)	24 (85.7)	21 (75.0)	24 (75.0)	0.523 <sup>b</sup>
Uso de dexametasona, n (%)	8 (28.6)	6 (21.4)	7 (21.9)	0.778 <sup>b</sup>
Duração da ventilação mecânica antes da primeira extubação (dias), mediana (IIQ)	3.5 (2.2-9.2)	4.0 (2.0-9.5)	4.0 (2.2-8.7)	0.956 <sup>a</sup>
Número do tubo orotraqueal, mediana (IIQ)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (2.6-3.0)	0.544 <sup>a</sup>
Pressão média de vias aéreas pré-extubação (cmH <sub>2</sub> O)	6.8 (6.0-8.0)	6.6 (6.0-7.2)	7.0 (6.4-7.9)	0.431 <sup>a</sup>
Frequência respiratória do ventilador pré-extubação (respirações/min)	20.0(20.0-22.0)	20(20.0-24.2)	20.5(20.0-24.0)	0.519 <sup>a</sup>
FIO <sub>2</sub> pré-extubação	0.23 (0.21-0.25)	0.21 (0.21-0.25)	0.21 (0.21-0.27)	0.657 <sup>a</sup>
<b>Parâmetros fisiológicos pré-extubação</b>				
Frequência respiratória (batimentos/min), mediana (IIQ)	154(139-164)	145(137-158)	151(137-161)	0.553 <sup>a</sup>
Frequência respiratória (respirações/min), mediana (IIQ)	44.5 (33-59)	41 (30-52)	50 (36-58)	0.210 <sup>a</sup>
SpO <sub>2</sub> , mediana (IIQ)	97 (94-99)	97 (95-99)	97 (94-98)	0.744 <sup>a</sup>
BSA, mediana (IIQ)	1 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-2)	0.223 <sup>a</sup>

TRE – teste de respiração espontânea; IIQ – intervalo interquartil; DHEG – doença hipertensiva específica da gestação; FIO<sub>2</sub> – fração inspirada de oxigênio; BSA – Boletim de Silverman-Andersen. <sup>a</sup> Teste Kruskal-Wallis. <sup>b</sup> Teste do Qui-quadrado. Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Dentre os grupos que realizaram o TRE, 86.7% (52/60) RN passaram no teste. Falharam no teste quatro (14.3%) dos 28 RN alocados para o grupo TRE-5min, e quatro (12.5%) dos 32 RN alocados para o grupo TRE-10min. As razões para as falhas tanto no grupo TRE-5min quanto no TRE-10min foram bradicardia (dois RN em cada grupo) e aumento do esforço respiratório (dois RN em cada grupo). Todas as falhas foram observadas antes de 5 minutos de duração de teste (duas com um minuto, cinco com três minutos e uma com cinco minutos). Não houve diferença entre os grupos TRE-5min e TRE-10min em relação à proporção de falhas na avaliação do teste [4/28 vs 4/32; X<sup>2</sup> = 0.04; p = 0.84].

Considerando apenas os RN que passaram no teste nos grupos TRE, sete (25.0%) dos 28 RN alocados no GC, quatro (16.7%) dos 24 RN do grupo TRE-5min e seis (21.4%) dos 28 RN do grupo TRE-10min foram reintubados em sete dias [7/28 vs 4/24 vs 6/28; X<sup>2</sup> = 0.537; p = 0.764]. As razões para reintubação por grupo estão demonstradas na Tabela 2. Entretanto, em quatro casos (um no GC, um no grupo TRE-5min e dois no grupo TRE-10min), os principais motivos para a reintubação foram obstrução das vias aéreas superiores ou edema de glote; condições que não podem ser previstas durante o TRE, e por isto foi feita uma nova análise desconsiderando esses RN como falha. No entanto, não houve diferença entre os três grupos em relação à proporção de sucesso na extubação [22/28 vs 21/24 vs 24/28; X<sup>2</sup> = 0.879; p = 0.644].

**Tabela 2.** Principais motivos da reintubação por recém-nascido incluído no estudo.

Neonatos	Motivo da reintubação			
	Apneia	Aumento do esforço respiratório	Obstrução de via aérea superior	Edema de glote
<b>Grupo controle (n = 28)</b>				
Participante 1	X			
Participante 3	X			
Participante 15	X			
Participante 20		X		
Participante 22		X		
Participante 24				X
Participante 27		X		
<b>Grupo TRE-5 minutos (n= 24)</b>				
Participante 29	X			
Participante 46		X		
Participante 54	X			
Participante 55		X	X	
<b>Grupo TRE-10 minutos (n = 28)</b>				
Participante 62	X			
Participante 63	X			
Participante 76		X	X	
Participante 82		X		
Participante 85	X			
Participante 86		X	X	

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

Os desfechos estão apresentados na Tabela 3. Não houve diferença entre os três grupos em relação à proporção de DBP [9/28 vs 9/24 vs 8/28;  $X^2 = 0.533$ ;  $p = 0.790$ ] e tempo total de internamento hospitalar [52.5 dias (41.2-81.0) vs 49 dias (45.2-63.2) vs 45 dias (35.2-59.2); Teste Kruskal-Wallis;  $p = 0.175$ ). Não houve diferença também em relação à duração de qualquer suporte ventilatório após a primeira extubação nos sobreviventes, ao tempo para a primeira reintubação e ao número de reintubações entre os grupos. A proporção de óbitos antes da alta hospitalar foi significativamente diferente entre os grupos (0/28 vs 2/24 vs 6/28;  $p = 0.027$ ).

**Tabela 3.** Desfechos primário, secundários e exploratórios dos RNMBP dos grupos controle, TRE-5 minutos e TRE-10 minutos.

Desfechos	Controle N = 28	TRE-5 minutos N = 24	TRE-10 minutos N = 28	p-valor
<b>Primário</b>				
Sucesso na extubação, n (%) <sup>¶</sup>	22 (78.6)	21 (87.5)	24 (85.7)	0.644 <sup>b</sup>
<b>Secundários</b>				
DBP, n (%)	9 (32.1)	9 (37.5)	8 (28.6)	0.790 <sup>b</sup>
Óbito antes da alta, n (%)	0 (0)	2 (8.3)	6 (21.6)	0.027 <sup>b</sup>
Tempo total do internamento, dias, mediana (IIQ)	52.5 (41.2-81.0)	49.0 (45.2-63.2)	45.0 (35.2-59.2)	0.175 <sup>a</sup>
<b>Exploratórios</b>				
Duração de qualquer suporte ventilatório após a primeira extubação nos sobreviventes <sup>†</sup> , dias, mediana (IIQ)	12.0 (5.0-30.5)	11.0 (5.2-23.5)	9.0 (5.0-20.5)	0.838 <sup>a</sup>
Tempo para reintubação, dias, mediana (IIQ)	1.0 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-3.5)	5.5 (1.75-7.0)	0.077 <sup>a</sup>
Número de reintubações, mediana (IIQ)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.901 <sup>a</sup>

RNMBP – recém-nascidos muito baixo peso. TRE – teste de respiração espontânea. DBP – displasia broncopulmonar. <sup>¶</sup>excluídas as causas não previstas pelo TRE: 1 RN no grupo controle por edema de glote; e 1 RN no grupo TRE 5-minutos e 2 RN no grupo TRE 10-minutos devido a obstrução de vias aéreas superiores. <sup>†</sup>incluindo ventilação mecânica invasiva, ventilação não invasiva e pressão positiva contínua em vias aéreas nasal. <sup>a</sup> Teste de Kruskal-Wallis. <sup>b</sup> Teste do Qui-quadrado. Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

#### 4. Discussão

Embora a incorporação do TRE nos protocolos de desmame da população adulta seja uma prática comum e esteja bem fundamentada, demonstrando melhores desfechos (Burns et al, 2017; Ouellette et al, 2017), na população neonatal poucos estudos foram realizados para avaliar a acurácia e a implementação do TRE nas UTIN. No presente ECR, não encontramos diferenças na taxa de sucesso na extubação em grupos de RN que passaram em um TRE com 5 ou 10 minutos, em comparação com aqueles extubados apenas de acordo com o julgamento clínico. Não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação à proporção de DBP, à duração de qualquer suporte ventilatório após a primeira extubação nos sobreviventes ou ao tempo total de internamento hospitalar.

Uma recente revisão sistemática com meta-análise (Teixeira et al, 2021) mostrou uma boa sensibilidade combinada do TRE em RN prematuros (97%), mas uma baixa especificidade combinada (40%). Isso significa que uma proporção significativa de RN que falharam na extubação foi mal classificada pelo teste. Semelhante aos nossos achados, o grande número de falsos positivos nestes estudos indica que a aprovação no TRE acrescenta pouco ou nenhum valor na obtenção de uma extubação bem sucedida, em comparação apenas com o julgamento clínico.

Na população neonatal, diferentemente da população adulta, o TRE só é realizado quando os RN já são considerados aptos para a extubação pela equipe clínica, aumentando as chances de sucesso, o que se reflete na alta taxa de aprovação no teste (cerca de 80%) que é observada em quase todos os estudos (Chawla et al, 2013; Dassios et al, 2017; Fiatt et al, 2021; Janjindamai et al, 2017; Kaczmarek et al, 2013; Kamlin et al, 2006; Shalish et al, 2020), incluindo este ECR. Isto sugere que uma vez que o RN foi considerado apto, o TRE forneceu poucas informações adicionais em termos de determinação do potencial de extubação deste RN. Dois estudos anteriores também não relataram efeitos significantes do uso do TRE sobre a duração do desmame (Al Mandhari et al, 2019; Kamlin et al, 2008).

Três estudos observacionais avaliaram as consequências da incorporação rotineira do TRE na prática clínica, porém os protocolos são diferentes e os resultados controversos. Dois estudos, realizados no Brasil e no Canadá, comparando os resultados entre um grupo controle e um grupo TRE de 30 minutos ou um protocolo de teste de prontidão de extubação em 2 estágios (3 minutos ET-CPAP seguido de 7 minutos ET-CPAP + pressão de suporte) encontraram uma maior taxa de sucesso de extubação no grupo experimental (Al Mandhari et al, 2019; Andrade et al, 2010). Em contrapartida, um estudo realizado na Austrália com 180 RN constatou que não houve diferenças entre o grupo controle e o grupo TRE-3 minutos em relação à taxa de sucesso na extubação, à incidência de DBP ou à duração total de suporte ventilatório (Kamlin et al, 2008).

O tempo de observação do teste pode influenciar significativamente a sua efetividade. A maioria dos estudos (Chawla et al, 2013; Dassios et al, 2017; Janjindamai et al, 2017; Kaczmarek et al, 2013; Kamlin et al, 2006; Kamlin et al, 2008; Nakato et al, 2021; Shalish et al, 2020) examinou a acurácia de um TRE com 3 ou 5 minutos em neonatos, mas nenhum estabeleceu ainda qual teste apresenta o melhor desempenho para definir se o neonato está ou não apto para extubação. Da mesma forma, Andrade et al. (2010) não encontraram diferenças significativas nos valores de FC, FR, SpO<sub>2</sub> e BSA no teste realizado entre o 10º, 20º e 30º minutos. Em nosso estudo, comparamos um TRE de 5 minutos (baseado na literatura) e um TRE de 10 minutos (protocolo institucional), e nenhum dos grupos mostrou melhores taxas de sucesso na extubação do que o julgamento clínico.

Os critérios de aprovação/reprovação no teste também são pontos-chave. Em estudo recente, Shalish et al. (2020) não encontraram nenhuma combinação de eventos clínicos para definir a aprovação/reprovação no TRE que pudesse distinguir entre sucesso e falha na extubação com boa acurácia, mesmo testando 41.602 possibilidades entre apneia com necessidade de estimulação, presença e duração da bradicardia, presença e duração da dessaturação e aumento da necessidade de oxigênio suplementar; critérios de interrupção do teste utilizados em todos os estudos citados, incluindo este.

Em nosso estudo, acrescentamos a avaliação do esforço respiratório pelo BSA (Hedstrom, Gove, Mayock & Batra, 2018) como critério de interrupção do teste, na tentativa de avaliar a resistência muscular respiratória e a capacidade do RN

respirar sem suporte ventilatório. Metade dos RN que falharam no TRE neste estudo foi classificada usando este critério, mas a utilização deste critério adicional não influenciou nos desfechos.

Esses achados reportados na literatura podem ajudar a explicar o porquê de não termos encontrado diferenças na taxa de sucesso na extubação entre os grupos estudados. Shalish et al. (2019b) pontuam que os testes de prontidão para extubação podem ser ótimos para reforçar a intenção da equipe clínica em extubar o RN, mas acrescentam pouco ou nenhum valor na detecção de falhas. Até este momento, as evidências não apóiam o uso do TRE em prematuros como critério principal na decisão final de extubá-lo; sua aplicação rotineira deve ser julgada cuidadosamente.

Uma vez que a taxa de reintubação em sete dias, o tempo para reintubação e o número de reintubações foram iguais entre os grupos estudados, a ocorrência de DBP, a duração de qualquer suporte ventilatório após a primeira extubação nos sobreviventes e o tempo total de internamento hospitalar não diferiram entre eles; nenhuma associação entre a aprovação no TRE e os desfechos relacionados à extubação foi observada neste estudo.

O óbito antes da alta hospitalar foi maior no grupo TRE-10min, porém este achado não pode ser explicado pela taxa de reintubação, duração de qualquer suporte ventilatório após a primeira extubação ou o tempo total de internamento hospitalar, já que suas proporções não foram diferentes entre os três grupos. Talvez o maior número de óbitos possa ser explicado por outros fatores, como a presença de co-morbidades associadas no RN ou a gravidade da SDR-RN. Mesmo com a distribuição aleatória dos participantes entre os grupos, as mães dos RN do grupo TRE-10 minutos fizeram menos consultas de pré-natal e tiveram mais distúrbios hipertensivos relacionados à gravidez, o que pode ter aumentado a susceptibilidade a complicações clínicas nesses neonatos (Veloso et.al., 2019; Maia, Souza & Mendes, 2020).

Os RN prematuros são altamente vulneráveis e podem falhar na extubação por muitas razões, incluindo causas respiratórias como imaturidade do parênquima pulmonar e das vias aéreas, baixa complacência pulmonar, anormalidades adquiridas das vias aéreas e imaturidade do centro respiratório; e causas não respiratórias, como infecções, complicações gastrointestinais, hemorragia peri-intraventricular (Shalish et.al., 2018; Konduri, Lagatta, Lakshminrusimha & Saugstad, 2019). Em nosso ECR, as causas para reintubação em sete dias variaram entre apneia, aumento do trabalho respiratório, obstrução das vias aéreas superiores e edema de glote; todos atribuíveis à insuficiência respiratória, mas alguns deles não previstos por um TRE. Burns et. al. (2017) pontuam que apesar do TRE aproximar-se da capacidade do paciente respirar espontaneamente é um teste imperfeito, pois não pode levar em consideração fatores que podem ocorrer após a extubação (por exemplo, resistência das vias aéreas superiores, fadiga muscular respiratória, descompensação cardíaca, acúmulo de secreções).

O desenvolvimento de um teste de prontidão para extubação em RN prematuros continua sendo um desafio no manejo ventilatório dessa população. Diversas abordagens, incluindo avaliação de fatores de risco, testes de função pulmonar, TRE e avaliação do funcionamento do sistema nervoso autônomo têm sido estudadas e desenvolvidas ao longo dos anos, mas nenhuma delas demonstrou de forma convincente ser capaz de diminuir a incidência de falha na extubação nesta população (Shalish, Sant' Anna, Natarajan & Chawla, 2014; Shalish et.al., 2019b).

Apesar dos esforços, este estudo tem algumas limitações. As UTIN estão localizadas em um dos menores estados do Brasil, com o pior Índice de Desenvolvimento Humano (0.631/2010), dependendo exclusivamente de financiamento público, e a população assistida é de baixa renda, o que pode favorecer a uma pior condição clínica do RN. As co-morbidades associadas, a gravidade da SDR-RN e as causas dos óbitos não foram registradas. Nossos resultados podem não ser generalizáveis para RN com peso superior a 1500g ou para extubações após a primeira tentativa eletiva.

## 5. Conclusão

Passar em um TRE com 5 ou 10 minutos não melhorou as taxas de sucesso na extubação de RNMBP em comparação

com o julgamento clínico isolado. Não houve diferenças na ocorrência de DBP, duração de qualquer suporte ventilatório após a primeira extubação e tempo total de internamento hospitalar entre os grupos.

O desenvolvimento de ferramentas e/ou estratégias padronizadas contribuem para integrar a tomada de decisão clínica da equipe de saúde, minimizando o risco de falhas e potencializando a aquisição dos resultados esperados, e por isso, dada a sua importância, devem continuar a ser investigados.

Novos estudos ainda são necessários para entendermos melhor qual o papel dos TRE no desmame dos RN prematuros, verificando os efeitos de outros tempos de observação, associando o TRE a outras variáveis clínicas ou comparando o TRE com outros testes de prontidão para extubação.

## Referências

- Al-Mandari, H., Shalish, W., Dempsey, E., Keszler, M., Davis, P. G., & Sant'Anna, G. (2015). International survey on periextubation practices in extremely preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 100(5), F428–F431.
- Al Mandhari, H., Finelli, M., Chen, S., Tomlinson, C., & Nonoyama, M. L. (2019). Effects of an extubation readiness test protocol at a tertiary care fully outborn neonatal intensive care unit. *Canadian journal of respiratory therapy : CJRT = Revue canadienne de la therapie respiratoire : RCTR*, 55, 81–88.
- Andrade, L. B., Melo, T. M., Morais, D. F., Lima, M. R., Albuquerque, E. C., & Martimiano, P. H. (2010). Spontaneous breathing trial evaluation in preterm newborns extubation. Avaliação do teste de respiração espontânea na extubação de neonatos pré-termo. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 22(2), 159–165.
- Bacci, S.L.L.S., Johnston, C., Hattori, W.T., Pereira, J.M., & Azevedo, V.M.G.O. (2020). Práticas de desmame da ventilação mecânica nas UTIs pediátricas e neonatais brasileiras: Weaning Survey-Brazil. *J Bras Pneumol*, 46(4):e20190005.
- Burns, K., Soliman, I., Adhikari, N., Zwein, A., Wong, J., Gomez-Builes, C., Pellegrini, J. A., Chen, L., Rittayamai, N., Sklar, M., Brochard, L. J., & Friedrich, J. O. (2017). Trials directly comparing alternative spontaneous breathing trial techniques: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*, 21(1), 127.
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A. B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D. ... Gülmezoglu, A. M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet. Global health*, 7(1), e37–e46.
- Chawla, S., Natarajan, G., Gelmini, M., & Kazzi, S. N. (2013). Role of spontaneous breathing trial in predicting successful extubation in premature infants. *Pediatric pulmonology*, 48(5), 443–448.
- Chawla, S., Natarajan, G., Shankaran, S., Carper, B., Brion, L. P., Keszler, M., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2017). Markers of Successful Extubation in Extremely Preterm Infants, and Morbidity After Failed Extubation. *The Journal of pediatrics*, 189, 113–119.e2.
- Choi, Y. B., Lee, J., Park, J., & Jun, Y. H. (2018). Impact of Prolonged Mechanical Ventilation in Very Low Birth Weight Infants: Results From a National Cohort Study. *The Journal of pediatrics*, 194, 34–39.e3.
- Dassios, T., Kaltsogianni, O., & Greenough, A. (2017). Relaxation Rate of the Respiratory Muscles and Prediction of Extubation Outcome in Prematurely Born Infants. *Neonatology*, 112(3), 251–257.
- Fiatt, M., Bosio, A. C., Neves, D., Symanski da Cunha, R., Fonseca, L. T., & Celeste, R. K. (2021). Accuracy of a spontaneous breathing trial for extubation of neonates. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 14(3), 375–382.
- Giaccone, A., Jensen, E., Davis, P., & Schmidt, B. (2014). Definitions of extubation success in very premature infants: a systematic review. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 99(2), F124–F127.
- Janjindamai, W., Pasee, S., & Thatrimontrichai, A. (2017). The Optimal Predictors of Readiness for Extubation in Low Birth Weight Infants. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 100(4), 427–434.
- Jobe, A. H., & Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163(7), 1723–1729.
- Hedstrom, A. B., Gove, N. E., Mayock, D. E., & Batra, M. (2018). Performance of the Silverman Andersen Respiratory Severity Score in predicting PCO2 and respiratory support in newborns: a prospective cohort study. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 38(5), 505–511.
- Hermeto, F., Martins, B. M., Ramos, J. R., Bhering, C. A., & Sant'Anna, G. M. (2009). Incidence and main risk factors associated with extubation failure in newborns with birth weight < 1,250 grams. *Jornal de pediatria*, 85(5), 397–402.
- Kaczmarek, J., Kamlin, C. O., Morley, C. J., Davis, P. G., & Sant'anna, G. M. (2013). Variability of respiratory parameters and extubation readiness in ventilated neonates. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 98(1), F70–F73.
- Kamlin, C. O., Davis, P. G., & Morley, C. J. (2006). Predicting successful extubation of very low birthweight infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 91(3), F180–F183.

- Konduri, G. G., Lagatta, J., Lakshminrusimha, S., & Saugstad, O. D. (2019). Finally, A Tool to Address Extubation Anxiety!. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 39(12), 1581–1583.
- Maia, L., Souza, W. V., & Mendes, A. (2020). Determinantes individuais e contextuais associados à mortalidade infantil nas capitais brasileiras: uma abordagem multinível [Individual and contextual determinants of infant mortality in Brazilian state capitals: a multilevel approach]. *Cadernos de saúde pública*, 36(2), e00057519.
- Manley, B. J., Doyle, L. W., Owen, L. S., & Davis, P. G. (2016). Extubating Extremely Preterm Infants: Predictors of Success and Outcomes following Failure. *The Journal of pediatrics*, 173, 45–49.
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., Elbourne, D., Egger, M., & Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c869.
- Nakato, A. M., Ribeiro, D. F., Simão, A. C., Da Silva, R. P., & Nohama, P. (2021). Impact of Spontaneous Breathing Trials in Cardiorespiratory Stability of Preterm Infants. *Respiratory care*, 66(2), 286–291.
- Ouellette, D. R., Patel, S., Girard, T. D., Morris, P. E., Schmidt, G. A., Truweit, J. D., Alhazzani, W., Burns, S. M., Epstein, S. K., Esteban, A., Fan, E., Ferrer, M., Fraser, G. L., Gong, M. N., Hough, C. L., Mehta, S., Nanchal, R., Pawlik, A. J., Schweickert, W. D., Sessler, C. N., ... Kress, J. P. (2017). *Liberation From Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults: An Official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Inspiratory Pressure Augmentation During Spontaneous Breathing Trials, Protocols Minimizing Sedation, and Noninvasive Ventilation Immediately After Extubation*. *Chest*, 151(1), 166–180.
- Robbins M, Trittman J, Martin E, Reber KM, Nelin L, Shepherd E. Early extubation attempts reduce length of stay in extremely preterm infants even if reintubation is necessary. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8(2):91-7.
- Shalish, W., Sant' Anna, G.M., Natarajan, G. & Chawla, S. (2014). When and How to Extubate Premature Infants from Mechanical Ventilation. *Curr Pediatr Rep.*, 2, 18–25.
- Shalish, W., Kanbar, L., Keszler, M., Chawla, S., Kovacs, L., Rao, S., Panaitescu, B. A., Laliberte, A., Precup, D., Brown, K., Kearney, R. E., & Sant'Anna, G. M. (2018). Patterns of reintubation in extremely preterm infants: a longitudinal cohort study. *Pediatric research*, 83(5), 969–975.
- Shalish, W., Kanbar, L., Kovacs, L., Chawla, S., Keszler, M., Rao, S., Panaitescu, B., Laliberte, A., Precup, D., Brown, K., Kearney, R. E., & Sant'Anna, G. M. (2019a). The Impact of Time Interval between Extubation and Reintubation on Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. *The Journal of pediatrics*, 205, 70–76.e2.
- Shalish, W., Latremouille, S., Papenburg, J., & Sant'Anna, G. M. (2019b). Predictors of extubation readiness in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 104(1), F89–F97.
- Shalish, W., Kanbar, L., Kovacs, L., Chawla, S., Keszler, M., Rao, S., Latremouille, S., Precup, D., Brown, K., Kearney, R. E., & Sant'Anna, G. M. (2020). Assessment of Extubation Readiness Using Spontaneous Breathing Trials in Extremely Preterm Neonates. *JAMA pediatrics*, 174(2), 178–185.
- Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Walsh, M. C., Carlo, W. A., Shankaran, S., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2015). Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, 314(10), 1039–1051.
- Teixeira, R. F., Carvalho, A., de Araujo, R. D., Veloso, F., Kassir, S. B., & Medeiros, A. (2021). Spontaneous Breathing Trials in Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiratory care*, 66(1), 129–137.
- Veloso, F., Kassir, L., Oliveira, M., Lima, T., Bueno, N. B., Gurgel, R. Q., & Kassir, S. B. (2019). Analysis of neonatal mortality risk factors in Brazil: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Jornal de pediatria*, 95(5), 519–530.
- Verveniotti, A., Dassios, T., Sinopidis, X., & Dimitriou, G. (2021). Does a brief trial of endotracheal CPAP before extubation increase the work of breathing in preterm infants?. *Early human development*, 157, 105368.
- Walsh, M. C., Morris, B. H., Wrage, L. A., Vohr, B. R., Poole, W. K., Tyson, J. E., ... National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2005). Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *The Journal of pediatrics*, 146(6), 798–804.