

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

RAPHAELA FARIAS TEIXEIRA

**TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA E AVALIAÇÃO DA PRONTIDÃO PARA
EXTUBAÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

**ARACAJU/SE
2020**

RAPHAELA FARIAS TEIXEIRA

**TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA E AVALIAÇÃO DA PRONTIDÃO PARA
EXTUBAÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dra. Andrea Monteiro Correia Medeiros

Coorientador: Prof. Dr. Samir Buainain Kassar

ARACAJU/SE
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Teixeira, Raphaela Farias

T266t Teste de respiração espontânea e avaliação da prontidão para extubação de recém-nascidos prematuros / Raphaela Farias Teixeira ; orientadora Andrea Monteiro Correia Medeiro ; coorientador Samir Buainain Kassa. – Aracaju, 2020.

81 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2020.

1. Desmame do respirador. 2. Extubação. 3. Recém-nascido de baixo peso. 4. Recém-nascido prematuro. 5. Hospital Respiração artificial. 6. Terapia intensiva neonatal. I. Medeiro, Andrea Monteiro Correia, orient. II. Kassa, Samir Buainain, coorient. III. Título.

CDU 616-053.2:616.2

RAPHAELA FARIAS TEIXEIRA

**TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA E AVALIAÇÃO DA PRONTIDÃO PARA
EXTUBAÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientador: Prof. Dra. Andrea Monteiro Correia Medeiros
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel
Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Profa. Dra. Silvia de Magalhães Simões
Universidade Federal de Sergipe

3º Examinador: Profa. Dra. Sandra Adriana Zimpel
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

4º Examinador: Profa. Dra. Debora Cristina Fontes Leite
Universidade de Tiradentes - Sergipe

“Para tudo há uma ocasião certa, há um tempo certo para cada propósito debaixo do céu”.

Eclesiastes 3,1

DEDICATÓRIA

Aos meus avós Ana, Dirce, Valdemar e José Lúcio, por serem meus exemplos de resiliência, coragem e moralidade, e por iniciarem os caminhos que possibilitaram essa jornada.

À minha linda Bela, que mesmo tão pequenininha atravessou essa jornada toda comigo, me dando inúmeras lições de vida e tornando meus dias mais alegres e leves. Seremos sempre companheira uma da outra. Como eu te amo! Espero poder te orgulhar um dia!

AGRADECIMENTOS

“Você não sabe o quanto eu caminhei, para chegar até aqui...”

Fazer esse doutorado foi um dos mais incríveis e difíceis desafios que já enfrentei em minha vida, e sou profundamente grata a Deus por ter me permitido chegar até aqui. Por seu amor e cuidado em cada passo dado, pelas oportunidades e portas abertas, pelo colo nos momentos mais pesados, e principalmente, por ter colocado em minha vida pessoas tão especiais e queridas que me permitiram completar essa jornada! Sem essa enorme rede de apoio, eu não conseguiria. Hoje sou só gratidão, meu Deus.

Aos meus queridos pais, por sonharem meus sonhos, pelo amor e apoio incondicional em todos os momentos, pelo incentivo e por sempre me darem as condições necessárias para concluir mais essa etapa. Vocês são meu porto seguro e essa conquista é nossa! À minha irmã Geninha, pelas orações, pelo exemplo de determinação e por zelar por nossa família, principalmente nas minhas ausências.

Ao meu companheiro Augusto, tão fundamental nessa etapa final, por seu apoio incondicional, por compartilhar das minhas angústias e vibrar com cada mínima conquista, por compreender minhas ausências, por seu colo e carinho diários. Por cuidar de cada detalhe, da nossa família, da nossa Belinha, do nosso lar, e me dar às condições que eu precisava para construir essa tese. Você é um presente de Deus em minha vida. Essa conquista também é sua!

Aos meus amigos do DINTER, que embarcaram nesse sonho junto comigo, em especial às minhas amigas lindas Moni, Line, Vanina, Vivi, Abelhinha (Yáskara) e Géssyca, jamais teria conseguido sem vocês. Obrigada por tudo que compartilhamos e construímos, por me incentivarem em cada passo, por buscarem soluções junto comigo, pela torcida, pelas risadas, pelos ensinamentos para vida. Vocês tornaram tudo mais leve e significativo.

À minha orientadora Profa. Dra. Andrea Medeiros, pelo apoio e incentivo, por topar embarcar em um tema pouco conhecido e não me deixar desistir. Obrigada por acreditar no meu potencial.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Samir Kassar, por todos os ensinamentos compartilhados, pelo incentivo e entusiasmo em cada etapa, e por acreditar no meu trabalho, verdadeiramente de mãos dadas. Sua colaboração foi essencial na construção dessa tese!

A toda equipe da UTI Neonatal e do SAME da Santa Mônica e do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes, por me apoiarem e possibilitarem a realização desse trabalho. Gratidão pelas portas abertas, pela parceria e pelo incentivo à realização dessa pesquisa. Em particular, à equipe de Fisioterapia que construiu esse trabalho junto comigo, me ajudou a controlar as variáveis que eu precisava, me sinalizou cada bebê que seria extubado, me apoiou em cada passo dado. Obrigada por confiarem em mim.

Meu agradecimento em especial à Cintia Maria, pela construção desse trabalho e apoio em todos os momentos. Sem dúvidas minha referência. É lindo ver seu entusiasmo pela ciência. Às minhas companheiras Roxane, Camila, Fernanda, Anna Grace e Tati, que abraçaram o trabalho junto comigo, me ajudaram na coleta dos dados e foram colo em tantos momentos. À Camila Melo e aos meus alunos Catarina, Maysa, Amsterdam e Anne Kelly, que toparam se aventurar pelo universo da iniciação científica e me ajudaram na coleta dos dados.

Aos meus colegas do CESMAC, que sempre me apoiaram, seguraram as pontas quando por vezes precisei me ausentar e me deram os subsídios que eu precisava para concluir. Em especial, Belle, Tici, Michelle, Thays, Clarissa e Aline, e às minhas chefinhas Desterro e Renata, pelo apoio, pelo incentivo e por não me deixarem desistir. Serei eternamente grata a cada uma! Não posso deixar de agradecer também aos meus queridos alunos, por compreenderem minhas faltas e alimentarem constantemente meu desejo pelo saber.

A todos os professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, por nos proporcionarem a oportunidade de realizar esse doutorado e pelo apoio na caminhada, em especial Prof. Dr. Ricardo Gurgel, Profa. Dra. Amélia de Jesus e Erika. E mais em especial ainda, ao Prof. Dr. Paulo Martins por todos os ensinamentos, disponibilidade, incentivo, amizade. Você será, sem dúvidas, para sempre uma inspiração.

Aos professores componentes das bancas de Qualificação e Defesa de Tese: Dr. Ricardo Gurgel, Dra. Silvia Simões, Dra. Sandra Zimpel e Dra. Debora Leite, meu muito obrigado pela disponibilidade em revisar e contribuir de forma tão fundamental para a finalização deste trabalho.

E por fim, aos participantes desta pesquisa, meus pequenos guerreiros e suas corajosas mães, tão especiais e merecedores de todo o agradecimento que meu coração possa ofertar. Muito obrigada pela confiança e por contribuírem diariamente em minha formação profissional e pessoal. É um grande prazer tê-los por perto e poder cuidar de vocês.

Foram quatro anos e meio de muitas renúncias, mas valeu cada suor. Os ensinamentos construídos serão para minha vida inteira!

RESUMO

Testes de Respiração Espontânea (TRE) têm sido utilizados para avaliar a prontidão para extubação em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), visando melhorar as taxas de sucesso na extubação dos recém-nascidos (RN). No entanto, ainda são escassos os estudos sobre o TRE na população neonatal, principalmente com relação ao tempo ideal de duração do teste. Dessa forma, esta tese teve dois objetivos específicos: I) revisar sistematicamente a literatura sobre a acurácia do TRE como preditor de falha na extubação de recém-nascidos pré-termos (RNPT); e II) avaliar os efeitos de um TRE de 5 minutos e um TRE de 10 minutos nas taxas de sucesso na extubação de recém-nascidos muito baixo peso (RNMBP), comparado ao julgamento clínico isolado. A metodologia proposta envolveu uma revisão sistemática da literatura com metanálise e um ensaio clínico randomizado (ECR) controlado duplo cego. Na revisão sistemática, foram incluídos seis estudos para análise qualitativa e quantitativa, que realizaram o TRE com 3 ou 5 minutos, utilizando o modo pressão positiva contínua em vias aéreas endotraqueal (ET-CPAP) e pressão positiva expiratória final (PEEP) equivalente a da ventilação convencional. Nesses estudos, o TRE mostrou uma elevada sensibilidade combinada (0.97; IC 95% 0.85-0.99), demonstrando que a maioria dos RN que tiveram uma extubação bem sucedida foram corretamente identificados por um teste aprovado, mas uma baixa especificidade combinada (0.40; IC 95% 0.24-0.58), indicando que muitos falsos positivos podem ocorrer, classificando erroneamente os RN que poderiam falhar no processo de extubação. No ECR, participaram 88 RNMBP de duas UTIN do estado de Alagoas, alocados em três grupos: grupo controle, grupo TRE 5-minutos e grupo TRE 10-minutos. O TRE foi realizado com o modo ET-CPAP com PEEP de 5 cmH₂O, fluxo inspiratório de 10 L/min e FiO₂ de 30%. Os critérios de reprovação do teste foram bradicardia por mais de 15 segundos, dessaturação por mais de 15 segundos e aumento do esforço respiratório com um Boletim de Silverman-Andersen maior que 5. O desfecho primário foi a taxa de sucesso na extubação, definida como a não necessidade de reintubar em até sete dias subsequentes a extubação. Os resultados não evidenciaram diferenças entre os três grupos em relação à proporção de sucesso na taxa de extubação ($p = 0.644$), incidência de displasia broncopulmonar ($p = 0.790$) e tempo total de internamento ($p = 0.175$). De forma geral, tanto a revisão sistemática com o ECR aqui realizados não apoiam o uso do TRE em RNPT como critério principal na decisão final de extubá-lo. A aprovação no teste pode ser acompanhada de muitos falsos positivos, não identificando corretamente os RN que poderiam falhar, e agregando pouco valor ao julgamento clínico dos profissionais. Já a reprovação no teste pode ter mais validade na prática clínica, uma vez a probabilidade de ter uma extubação bem sucedida nos RN reprovados diminuiu. Isso pode servir de alerta para equipe, estimulando a reavaliação do RN, buscando-se entender as possíveis causas dessa reprovação e julgando-se o custo-benefício de se adiar a extubação.

Descritores. Desmame do Respirador. Extubação. Recém-Nascido de Baixo Peso. Recém-nascido Prematuro. Respiração artificial. Terapia Intensiva Neonatal.

ABSTRACT

Spontaneous Breathing Trials (SBT) have been used to evaluate extubation readiness in Neonatal Intensive Care Units (NICU), aiming to improve successful extubation rates in preterm infants. However, studies about SBT in the neonatal population are still scarce, especially regarding the ideal duration of the test. Thus, this thesis had two objectives: I) to systematically review the literature about the accuracy of SBT as a predictor for extubation failure in preterm infants; and II) 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. The proposed methods involved a systematic review of the literature with meta-analysis and a double-blind randomized controlled clinical trial (RCT). The systematic review included six studies for qualitative and quantitative analysis, which performed the SBT with 3 or 5 minutes, using the endotracheal continuous positive airway pressure (ET-CPAP) mode and positive end-expiratory pressure (PEEP) equivalent to conventional ventilation. In these studies, the SBT showed a high pooled sensitivity (0.97; 95% CI 0.85-0.99), demonstrating that most of the infants that had a successful extubation were correctly identified by an approved test, but a low pooled specificity (0.40, 95% CI 0.24–0.58), with many false-positive cases, indicated inaccurate prediction of extubation failure. In the RCT, 88 VLBW infants from two NICU of Alagoas were randomized into three groups: control group, 5-minutes SBT group and 10-minutes SBT group. SBT was performed under ET-CPAP mode with PEEP 5 cmH₂O, inspiratory flow 10 L/min and FiO₂ of 30%. Test failure was determined if the infant had, at any time during the test: bradycardia lasting longer than 15 seconds, and/or desaturation for more than 15 seconds; and/or signs of respiratory distress with a Silverman Andersen Respiratory Severity Score higher than 5. The primary outcome was successful extubation rate, defined as no need for reintubation within 7 days after extubation. The results showed no difference among the three groups in relation to the proportion of successful extubation rate ($p = 0.644$), bronchopulmonary dysplasia occurrence ($p = 0.790$) and hospital length stay ($p = 0.175$). In general, both the systematic review and the RCT performed here do not support the use of SBT in premature infants as the main criterion in the final decision to extubate it. The passed test may be accompanied by many false positives, not correctly identifying the infants that could fail in the extubation, and adding little value to the clinical judgment. On the other hand, a failed test may be more useful in clinical practice, since the probability of having a successful extubation in failed test infants has decreased. This may serve as a warning to the clinical team, stimulating the infant's reevaluation, identifying the possible causes of this failure and judging the cost-benefit of postponing extubation.

Descriptors. Airway Extubation. Infant, Low Birth Weight. Infant, Premature. Intensive Care, Neonatal. Respiration, Artificial. Ventilator Weaning.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Efeitos da lesão pulmonar induzida pela ventilação (LPIV) e outros fatores no desenvolvimento pulmonar, e sua relação com a doença pulmonar crônica (displasia broncopulmonar).....	16
Figura 2. Cálculo da Sensibilidade e Especificidade.....	26
Figura 3. Fluxograma da seleção dos artigos.....	28
Figura 4. Gráfico de dispersão em floresta contendo sensibilidade e especificidade de cada estudo, além da sensibilidade e especificidade combinada dos seis estudos.....	32
Figura 5. Curva ROC ponderada e limites de confiança de 95%.....	32
Figura 6. Gráfico de dispersão em funil de Deeks para avaliação do viés de publicação.....	33
Figura 7. Nomograma de Fagan para o TRE em RNPT.....	33
Figura 8. Fluxograma de um ensaio clínico sobre TRE de 5 e 10 minutos versus o julgamento clínico isolado.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características dos estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise.....	30
Tabela 2.	Avaliação do Risco de Viés dos estudos incluídos pela QUADAS-2.....	31
Tabela 3.	Características demográficas e clínicas dos recém-nascidos incluídos no estudo.....	43
Tabela 4.	Principais motivos da reintubação por recém-nascido incluído no estudo.....	46
Tabela 5.	Desfechos primário, secundários e exploratórios dos RNMBP dos grupos controle, TRE-5 minutos e TRE-10 minutos.....	47

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

BSA	Boletim de Silverman Andersen
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DBP	Displasia broncopulmonar
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ET-CPAP	Pressão positiva contínua em vias aéreas endotraqueal
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GC	Grupo Controle
TRE-5min	Grupo TRE-5 minutos
TRE-10min	Grupo TRE-10 minutos
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade Gestacional
LPIV	Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação
OATD	Open Access Thesis and Dissertations
PCA	Persistência do Canal Arterial
PS	Pressão de Suporte
PEEP	Pressão positiva expiratória final
QUADAS-2	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RN	Recém-nascido
RNBP	Recém-nascido baixo peso ao nascimento
RNMBP	Recém-nascido de muito baixo peso ao nascimento
RNPT	Recém-nascido pretermo
ROC ponderada	Weighted Receiver Operating Characteristic
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
SDR-RN	Síndrome do Desconforto Respiratório do RN
TRE	Testes de Respiração Espontânea
TOT	Tubo orotraqueal
UTIN	Unidades de Terapia Intensiva Neonatais
VMI	Ventilação mecânica invasiva
VNI	Ventilação mecânica não invasiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Recém-nascido prematuro e Ventilação Mecânica Invasiva	15
2.2	Desmame e extubação nos RNPT	17
2.3	TRE em neonatologia	19
3	OBJETIVOS	22
3.1	Objetivo Geral	22
3.2	Objetivos específicos	22
4	CAPÍTULO I: Teste de Respiração Espontânea como preditor de falha na extubação em Recém-nascidos Pré-terms	24
4.1	Objetivo	24
4.2	Métodos	24
4.3	Resultados	27
4.4	Discussão	34
4.5	Conclusão.....	37
5	CAPÍTULO II: Teste de Respiração Espontânea com 5 e 10 minutos em Recém-Nascidos Muito Baixo Peso.....	39
5.1	Objetivo	39
5.2	Métodos	39
5.3	Resultados	42
5.4	Discussão	48
5.5	Conclusão.....	51
6	Considerações Finais	52
	REFERÊNCIAS	54
	APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS.....	63
	APÊNDICE B –TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	65
	APÊNDICE C – CARTA DE ACEITE DO ARTIGO 1 NA REVISTA RESPIRATORY CARE.....	67
	APÊNDICE D – SUBMISSÃO DO ARTIGO 2 À REVISTA RESPIRATORY CARE	68
	ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	69
	ANEXO 2 – REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS.....	75

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que aproximadamente 20,5 milhões de nascimentos no mundo sejam de recém-nascidos baixo peso (RNBP); noventa e um por cento dos quais são de países de média e baixa renda, representando um marcador importante das condições de saúde materna e fetal (BLENCOWE et. al., 2019). Entre os RNBP, estão os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ao nascimento (RNMBP), com peso ao nascimento inferior a 1.500g, cuja taxa de sobrevivência tem aumentado nos últimos anos à custa de uma maior morbidade neonatal (FANAROFF et.al., 2007; EICHENWALD; STARK, 2008).

Entre estes recém-nascidos prematuros, a Síndrome do Desconforto Respiratório do Recém-nascido (SDR-RN) continua a ser a maior causa de mortalidade e a doença respiratória mais comum (LAWN et. al., 2012; HUBBARD; CHOUDHURY; LIM, 2018), levando à necessidade de cuidados intensivos e ao uso de suporte ventilatório. Mesmo com o aumento do uso de modalidades de suporte ventilatório não-invasivo, muitos destes recém-nascidos (RN) ainda precisam de ventilação mecânica invasiva (VMI) durante os primeiros dias de vida para garantir uma adequada oxigenação sanguínea (STOLL et. al., 2015; CHAWLA et. al., 2017).

No entanto, o uso da VMI nestes RN está associado ao desenvolvimento de várias complicações (VLIEGENTHART et. al., 2019; ROBINNS et. al., 2015; CHOI et. al., 2018), implicando em esforços cada vez maiores para limitar sua duração. Em contrapartida, a reintubação também está associada ao aumento da mortalidade, do tempo de permanência hospitalar e do tempo de oxigenioterapia (MANLEY et. al., 2016; SHALISH et. al., 2019a), tornando a retirada da VMI um processo complexo e desafiador para a equipe clínica envolvida no manejo respiratório desses RN.

Atualmente, a decisão para extubação dos RN é rotineiramente baseada no julgamento clínico, a partir da análise da gasometria, necessidade de oxigênio suplementar e parâmetros ventilatórios. No entanto, o fracasso na extubação ainda ocorre em cerca de 20-40% dos recém-nascidos pré-termos (RNPT), uma vez que o julgamento clínico é subjetivo, possibilita uma grande variabilidade de práticas e por vezes é impreciso (HERMETO et. al., 2009; MANLEY et. al., 2016; CHAWLA et. al., 2017; SHALISH et. al., 2018).

Várias estratégias têm sido propostas para auxiliar a equipe clínica a avaliar o momento ideal para extubação, minimizando o tempo de VMI e maximizando as chances de sucesso; dentre elas estão os Testes de Respiração Espontânea (TRE), cada vez mais

utilizados como instrumento de avaliação da prontidão para extubação dos RN em muitas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN) no Brasil e no mundo (SHALISH et. al., 2014; CHAWLA et. al., 2013; AL-MANDARI et.al., 2015; TUME et.al., 2017; BACCI et. al., 2020).

Apesar disso, estão descritos na literatura poucos estudos sobre o TRE na população neonatal, que demonstram uma boa sensibilidade e uma moderada a baixa especificidade do teste, com resultados controversos em relação à relevância da sua aplicabilidade como medida de desfecho clínico (KAMLIN et. al., 2006; KAMLIN et. al., 2008; ANDRADE et. al., 2010; CHAWLA et.al., 2013; KACZMAREK et. al., 2013; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI, 2017; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH, 2017; SHALISH et. al., 2020). Uma recente revisão sistemática (SHALISH et. al., 2019b) concluiu que faltam evidências para indicar o uso de testes de prontidão em RNPT, recomendando que estudos com melhor qualidade metodológica sejam realizados, definindo estratégias mais apropriadas para melhorar a acurácia do TRE, incluindo duração ideal, parâmetros de realização e critérios de aprovação/reprovação. Na referida revisão, apenas dois estudos (KAMLIN et. al., 2006; CHAWLA et. al., 2013) foram incluídos na estimativa de sensibilidade e especificidade combinada. Recentemente, um importante estudo foi publicado nesse contexto, incluindo 252 RNPT extremos e avaliando a acurácia de diversos critérios de aprovação/reprovação do TRE (SHALISH et.al., 2020).

Contrapor os riscos de uma extubação precoce versus os benefícios potenciais de reduzir a duração da VMI continua a ser um grande desafio para equipe clínica envolvida no manejo ventilatório dos RN. O desenvolvimento de critérios ou instrumentos objetivos capazes de prever o sucesso/falha na extubação pode ser uma valiosa ferramenta clínica à beira do leito (KONDURI et. al., 2019).

Nesse cenário, compreender o papel do TRE no processo de desmame da VMI dos RN prematuros é importante para nortear os profissionais na tomada da decisão de extubar, buscando reduzir a duração do uso da VMI e a eventual ocorrência de falhas na extubação. Dessa forma, o objetivo desta tese foi investigar a aplicabilidade do TRE como teste de prontidão para extubação de RN prematuros.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Recém-nascido prematuro e Ventilação Mecânica Invasiva

A cada ano, aproximadamente 14.8 milhões de bebês nascem prematuros no mundo, sendo 15% deles com menos de 32 semanas de idade gestacional. O Brasil aparece entre os dez países com o maior número de nascimentos prematuros (11.2% dos nascidos vivos) e ainda uma taxa de prevalência de 8.4% de RNBP (CHAWANPAIBOON et. al., 2019; BLENCOWE et. al., 2019; WHO, 2019), o que aumenta a necessidade de cuidados intensivos.

Devido à imaturidade pulmonar, o pobre drive respiratório e a deficiência de surfactante, a maioria os RNPT requerem intubação endotraqueal e VMI durante os primeiros dias após o nascimento (WALSH et. al., 2005; CHAWLA et. al., 2017). Entre os RNMBP, um estudo evidenciou que 85% exigiram VMI em algum momento durante a hospitalização, com a maioria já intubada na sala de parto (STOLL et. al., 2015).

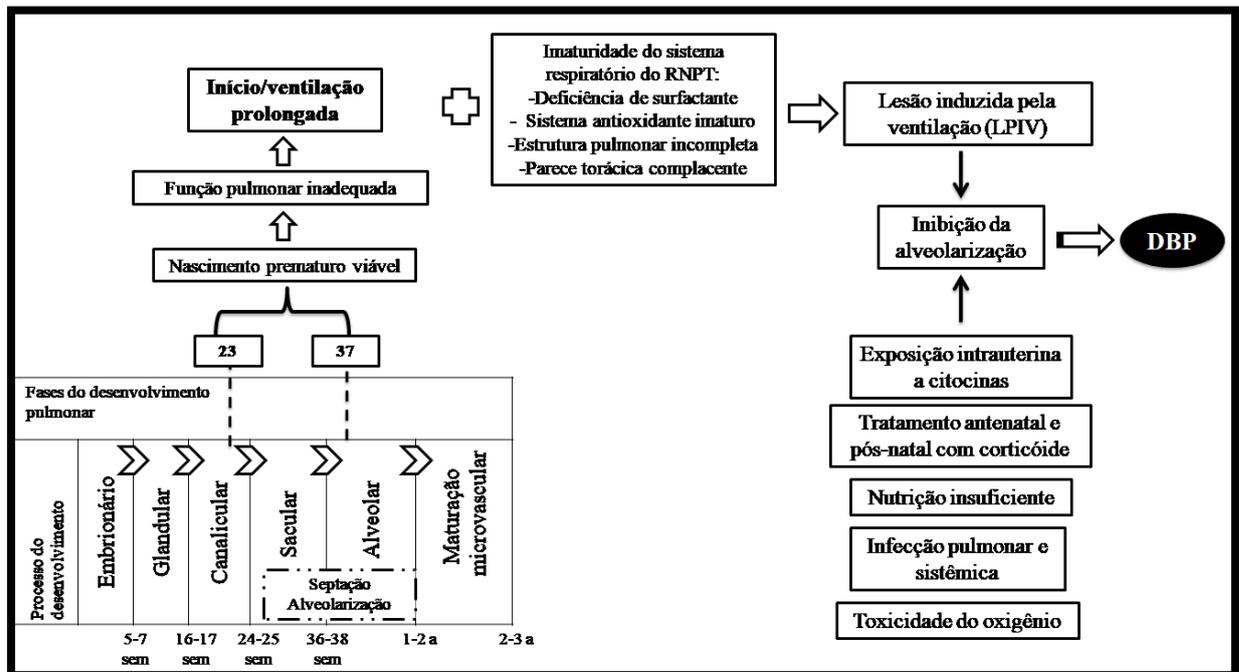
Embora essencial para possibilitar a sobrevivência de muitos RNPT, a VMI pode causar lesão pulmonar e dificultar o desenvolvimento pulmonar. A “lesão pulmonar induzida pela ventilação” (LPIV) resulta em uma cascata inflamatória que associada à imaturidade estrutural pulmonar, a deficiência de surfactante e a imaturidade do sistema antioxidante do RNPT, contribuem para ocorrência de displasia broncopulmonar (DBP), doença caracterizada por um desenvolvimento pulmonar anormal que cursa com hipoplasia alveolar e capilar, conforme descrito por Attar e Donn (2002) na Figura 1.

Os mecanismos que levam a LPIV incluem barotrauma (uso de pressões elevadas), volutrauma (uso de volumes excessivos), atelectrauma (decorrente do colapso e reexpansão alveolar) e biotrauma (decorrente da liberação de fatores inflamatórios secundários às lesões físicas), que provocam lesões ao endotélio capilar e ao epitélio alveolar, edema pulmonar, inibição do surfactante e ativação de respostas inflamatórias locais e sistêmicas (DREYFUSS; SAUMON, 1998; ATTAR; DONN, 2002; CARVALHO; SILVEIRA; PROCIANOY, 2013).

O tempo prolongado de VMI em RNPT está correlacionado com diversas complicações, como pneumonia, DBP, retinopatia da prematuridade, leucomalácia periventricular e óbito (WALSH et. al., 2005; DAVIDSON; BERKELHAMER, 2017; CHOI et. al., 2018). A cada semana, a permanência em VMI aumenta significativamente a incidência de DBP e de alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, implicando em

esforços cada vez maiores para limitar sua duração (GONZAGA et. al., 2007; LAUGHON et. al., 2011; POETS; LORENZ, 2018).

Figura 1 – Efeitos da lesão pulmonar induzida pela ventilação (LPIV) e outros fatores no desenvolvimento pulmonar, e sua relação com a doença pulmonar crônica (displasia broncopulmonar).



RNPT: recém-nascido pré-termo; sem: semanas; a: anos; DBP: displasia broncopulmonar.

Fonte: Traduzido de Attar e Donn, 2002.

No entanto, a extubação precoce demais, antes do RN estar verdadeiramente “pronto”, pode levar a instabilidade hemodinâmica com episódios recorrentes de hipoxemia e acidose, além de aumentar as chances de uma reintubação, com todos os riscos potenciais envolvidos (SANT’ANNA; KESZLER, 2012; KONDURI et. al., 2019). A falha na extubação pode ser decorrente de diversos fatores como imaturidade do centro respiratório, imaturidade estrutural das vias aéreas e parênquima pulmonar, deficiência de surfactante, persistência do canal arterial (PCA) com repercussão hemodinâmica, elevada complacência da caixa torácica, anomalias adquiridas das vias aéreas e/ou hemorragia intraventricular (HALLMAN; SAARELA; ZIMMERMANN, 2018; KONDURI et. al., 2019).

Esta falha está associada a diversas complicações como o aumento da mortalidade, do tempo de permanência hospitalar, do tempo de oxigenioterapia, e ainda, prolongamento do uso de VMI (BAISCH et. al., 2005; MANLEY et. al., 2016; CHAWLA et. al., 2017; SHALISH et.al., 2019a). Além disso, a reintubação não é um procedimento fácil e aumenta o

risco de trauma na via aérea superior, atelectasia e infecção (VENKATESH et. al., 2011). Uma coorte em neonatos evidenciou que 40% das intubações foram associadas a eventos adversos e 9% das intubações foram associadas às sequelas graves, incluindo hipotensão, pneumotórax e morte (HACTH et. al., 2016).

Tanto a falha na extubação, quanto a VMI prolongada sem necessidade são indesejáveis. Estabelecer o momento ideal para a retirada da VMI permanece um grande desafio clínico para os profissionais envolvidos. Alguns, na tentativa de diminuir o tempo de VMI, retiram o tubo orotraqueal (TOT) muito cedo, o que pode aumentar o risco de falha de extubação e um período subsequente maior de VMI. Outros atrasam a extubação, aguardando uma janela “ótima” de oportunidade, com o custo de prolongar a duração da VMI para alguns RN que poderiam ter sido extubados com sucesso anteriormente (COSTA; SCHETTINO; FERREIRA, 2014; MANLEY; DAVIS, 2017).

2.2 Desmame e extubação nos RNPT

Apesar das estratégias ventilatórias protetoras atenuarem a LPIV, ela nunca pode ser totalmente prevenida, e por isso, o desmame da VMI deve ser realizado o mais rapidamente possível. O desmame precoce também reduz o risco de sepse neonatal tardia, diminui o desconforto e a necessidade de sedação, minimiza o desenvolvimento de aversão oral com subsequente dificuldade na alimentação, e facilita o desenvolvimento do vínculo entre pais e RN (SANT’ANNA; KESZLER, 2012; SANT’ANNA; KESZLER, 2017).

A retirada de um paciente da VMI envolve a redução gradual dos parâmetros ventilatórios, a avaliação da prontidão para extubação e o uso criterioso de ventilação mecânica não invasiva (VNI) associado à adequada supervisão após a extubação (SHALISH et. al., 2014). As evidências disponíveis sugerem que a extubação mais precoce é desejável, no entanto a capacidade dos profissionais preverem o momento exato em que isso deve ser realizado com segurança continua limitada, o que se reflete nas elevadas taxas de falha na extubação descritas em alguns estudos, entre 20 a 40% em RNPT (SANT’ANNA; KESZLER, 2017; HERMETO et. al., 2009; MANLEY et. al., 2016; CHAWLA et. al., 2017; AL-HATHLOL et. al., 2017; SHALISH et. al., 2018).

A tomada da decisão da extubação ainda é pautada, na maioria dos casos, no julgamento clínico dos profissionais envolvidos, a partir da expertise profissional e levando em consideração a análise da gasometria, os parâmetros ventilatórios e a necessidade de oxigenioterapia (AL-MANDARI et.al., 2015; TUME et.al., 2017; BELTEMPO et. al., 2018; BACCI et. al., 2020). Diversas ferramentas utilizadas para avaliar a prontidão para extubação

nos RN têm sido estudadas e desenvolvidas ao longo dos anos, incluindo fatores de risco associados, testes de função pulmonar, TRE e avaliação da função do sistema nervoso autônomo (SHALISH et. al., 2014; SANT´ANNA; KESZLER, 2017).

Vários estudos epidemiológicos têm evidenciado que alguns fatores de risco estão independentemente associados à falha na extubação dos RNPT, incluindo menor idade gestacional (IG) e peso ao nascimento, VMI prolongada, pH pré-extubação baixo, parâmetros ventilatórios altos pré-extubação, fração inspirada de oxigênio (FiO₂) elevada pré-extubação, história prévia de falha na extubação, uso de sedativos, múltiplas reintubações e presença de co-morbidades, como DBP e PCA com repercussão hemodinâmica (SANT´ANNA; KESZLER, 2012). Modelos de predição automática utilizando variáveis demográficas, clínicas e respiratórias também têm sido propostos, como a calculadora online para prever as chances de sucesso na extubação desenvolvida por Gupta e colaboradores (2019). No entanto, apesar de atrativos, esses métodos ainda necessitam ser validados, prospectiva e clinicamente.

Os testes de função pulmonar antes da extubação incluem avaliação do volume corrente, ventilação minuto, capacidade residual funcional, complacência e resistência de vias aéreas, porém são limitados e conflitantes (VENESS-MEEHAN; RICHTER; DAVIS, 1990; SZYMANKIEWICZ; VIDYASAGAR; GADZINOWSKI, 2005; BALSAN et. al., 1990; WILSON et. al., 1998; VENTO et.al., 2004; GILLESPIE et. al., 2003; DIMITRIOU et. al., 2011). Já os TRE testam a capacidade do paciente manter uma adequada ventilação e oxigenação durante um breve período de simulação da respiração espontânea antes de remover o TOT, embora diversos aspectos do teste permaneçam incertos na população neonatal (SANT´ANNA; KESZLER, 2017; SHALISH et. al., 2019b).

A avaliação da função do sistema nervoso autônomo inclui a mensuração da variabilidade das frequências cardíaca e respiratória como possíveis medidas preditoras da prontidão para extubação (SHALISH et. al., 2014). Alguns estudos em adultos já evidenciaram a capacidade preditora dessa análise da variabilidade dos parâmetros cardiorrespiratórios (BIEN et.al., 2011; CAMINAL et. al., 2004; CORREA et. al., 2010), mas nos RN poucos estudos foram desenvolvidos, reportando essas medidas como possíveis parâmetros adicionais para melhorar a acurácia do TRE (KACZMAREK et. al., 2013; ROBLES-RUBIO et. al., 2015).

Nenhuma dessas abordagens demonstrou ser, isoladamente, capaz de diminuir a incidência de falha na extubação na população neonatal (SANT´ANNA; KESZLER, 2017). Ferguson et. al. (2016) recomendaram a utilização de VNI após a extubação e o uso rotineiro de cafeína como importantes estratégias para aumentar as taxas de sucesso na extubação dos

RNPT, mas faltam evidências científicas que orientem com segurança os profissionais na prática clínica com relação tanto ao desmame do suporte ventilatório quanto da avaliação da prontidão para extubação. Em recente revisão sistemática com meta-análise, Shalish et. al. (2019b) concluíram que os testes de prontidão para extubação nos RNPT, incluindo os testes de função pulmonar, TRE e avaliação da variabilidade da frequência respiratória, têm baixa acurácia e acrescentam poucos benefícios na identificação de falhas na extubação, recomendando que se utilizem a avaliação de parâmetros clínicos e fisiológicos associados aos testes de prontidão para melhorar sua acurácia.

2.3 TRE em neonatologia

O TRE, também descrito como teste de autonomia ou teste de prontidão, foi desenvolvido inicialmente em adultos para identificar pacientes aptos a descontinuar a VMI a partir de uma avaliação da tolerância à respiração espontânea (ESTEBAN et. al., 1995; ELY et. al., 1996; ZEIN et.al. 2016). É uma técnica simples, realizada imediatamente antes da extubação, que começou a ser incorporada na prática clínica das UTIN, para avaliar a habilidade do RN manter uma ventilação independente e compreender como complacência do sistema respiratório, resistência de vias aéreas, drive inspiratório central, estabilidade de caixa torácica e *endurance* diafragmática interagem entre si (VENKATARAMAN; KHAN; BROWN, 2000; VENTO et.al., 2004).

Na população adulta, a incorporação do TRE nos protocolos de desmame está bem fundamentada e já é prática comum, demonstrando desfechos mais favoráveis, menores custos e menor tempo de VMI (LADEIRA et. al., 2014; BURNS et. al., 2017; OUELLETTE et. al., 2017). Já na população neonatal, poucas pesquisas robustas foram realizadas, com resultados controversos entre si, apesar de sua prática vir sendo defendida e realizada em muitas UTIN no Brasil e no mundo (AL-MANDARI et.al., 2015; TUME et.al., 2017; BACCI et. Al., 2020).

A avaliação da prontidão para extubação durante um período de respiração espontânea no modo pressão positiva contínua em vias aéreas endotraqueal (ET-CPAP) já é realizada há muitos anos. Os primeiros estudos realizados com RN, há mais de 20 anos, realizavam o TRE com duração longa (entre 6 a 24 horas) e baixos níveis pressóricos no modo ET-CPAP (entre 2 a 4 cmH₂O), porém essa prática foi abandonada uma vez que aumentava os riscos de apneia, acidose respiratória e falha da extubação, provavelmente devido ao baixo nível de suporte concedido por longos períodos (DAVIS; HENDERSON-SMART, 2001). Anos mais tarde, os TRE utilizando tempos de duração mais curtos (3-5 minutos) e pressão positiva expiratória

final (PEEP) mais elevada (5-6 cmH₂O) voltaram a ser tentados para diminuir os riscos de atelectasia e fadiga muscular (SHALISH et. al., 2020).

Várias técnicas são comumente utilizadas para conduzir o TRE, incluindo o modo Pressão de Suporte (PS) com ou sem PEEP, ET-CPAP e tubo-T. O modo PS é utilizado para fornecer uma pressão positiva na tentativa de compensar a resistência imposta pelo TOT; o modo ET-CPAP visa melhorar a mecânica pulmonar e a função cardíaca, e o tubo-T não oferece suporte pressórico, apenas oxigênio (KUHLEN et. al., 2003). Na população neonatal, apenas o modo ventilatório ET-CPAP tem sido utilizado para realizar o teste (KAMLIN et. al., 2006; KAMLIN et. al., 2008; ANDRADE et. al., 2010; CHAWLA et.al., 2013; KACZMAREK et. al., 2013; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI et. al., 2017; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH et. al., 2017; SHALISH et. al., 2020).

Com relação ao tempo de observação do teste, os estudos na população neonatal variam entre si, sendo mais utilizados tempos de três ou cinco minutos (KAMLIN et. al., 2006; KAMLIN et. al., 2008; CHAWLA et.al., 2013; KACZMAREK et. al., 2013; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI et. al., 2017; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH et. al., 2017; SHALISH et. al., 2020), bem menores que na população adulta (30 minutos), justificado pela resistência imposta pelos TOT com diâmetro pequeno.

Os critérios de aprovação/reprovação no teste também não estão bem estabelecidos. Os protocolos de TRE em adultos e crianças usam como critérios de interrupção do teste a incapacidade de manter a estabilidade hemodinâmica durante a realização do TRE, evidenciada por alterações na frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistêmica e saturação periférica de oxigênio (SpO₂), além de sinais de aumento do esforço respiratório, ansiedade e agitação (PERREN et. al., 2002; ESTEBAN et. al., 1997; CHAVEZ; dela CRUZ; ZARITSKY, 2006). Os estudos em RN utilizam critérios semelhantes, como a ocorrência de bradicardia (FC menor que 100 batimentos por minuto) durante 10 ou 15 segundos, e/ou dessaturação (SpO₂ menor que 85%) durante 15 segundos, mesmo com aumento da FiO₂ em 15% (KAMLIN et. al., 2006; KAMLIN et. al., 2008; ANDRADE et. al., 2010; CHAWLA et.al., 2013; KACZMAREK et. al., 2013; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI et. al., 2017; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH et. al., 2017). Apenas Andrade et. al. (2010) utilizou a avaliação do nível de esforço respiratório do RN durante a realização do teste como critério de interrupção.

No geral, os estudos evidenciam uma boa sensibilidade do TRE em neonatologia (92-100%), mas uma moderada a baixa especificidade (0-73%), com altas taxas de aprovação no teste (entre 78% e 98%) (KAMLIN et. al., 2006; CHAWLA et.al., 2013; KACZMAREK et. al., 2013; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI et. al., 2017; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH et. al., 2017). Apenas dois estudos observacionais prospectivos que avaliaram a implementação do TRE em UTIN estão descritos na literatura (ANDRADE et. al., 2010; KAMLIM et. al., 2008), porém apresentando resultados divergentes.

Andrade et. al. (2010), em estudo realizado no Brasil com 60 RNMBP, ao comparar um grupo controle extubado sem teste e um grupo teste, que realizou TRE de 30 minutos, encontrou uma taxa de sucesso na extubação 30% maior no grupo teste. Já Kamlin et. al. (2008), em estudo realizado na Austrália com 180 RN com peso inferior a 1250g, ao comparar os desfechos de um Grupo Teste no qual os RN só foram extubados quando passaram no TRE (média de três testes para serem extubados) com os dados anteriores à implementação do teste na UTIN (Grupo Controle), evidenciaram que os RN foram extubados mais cedo e com parâmetros ventilatórios mais altos, porém não encontraram diferenças significativas entre os grupos, seja na taxa de sucesso na extubação, seja na incidência de DBP ou no tempo total de assistência ventilatória.

A adoção de uma abordagem padronizada para avaliar a prontidão para extubação pode ser de grande valor a fim de acelerar o desmame, uma vez que simplifica a prática. No entanto, ainda não há evidências científicas suficientes para afirmar que o TRE por si só é capaz de predizer quais RN estão ou não aptos a serem extubados (SANT'ANNA; KESZLER, 2017; SHALISH et. al., 2019b).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a aplicabilidade do TRE como teste de prontidão para extubação de RN prematuros.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Objetivo específico I

Revisar sistematicamente a literatura sobre a acurácia do TRE como preditor de falha na extubação de RNPT.

3.2.2 Objetivo específico II

Avaliar os efeitos de um TRE de 5 minutos e um TRE de 10 minutos nas taxas de sucesso na extubação de RNMBP, comparado ao julgamento clínico isolado.

ORGANIZAÇÃO DA TESE

Esta tese está organizada em dois capítulos a fim de contemplar os Objetivos específicos I e II. Cada um destes objetivos contou com métodos distintos, justificando assim o modelo de formatação. Cada capítulo é composto por sua própria sessão de métodos, resultados, discussão e conclusão.

O Objetivo I originou o capítulo intitulado: Teste de Respiração Espontânea como preditor de falha na extubação em Recém-nascidos Pré-termos, que coincide com o conteúdo apresentado no artigo nomeado “Spontaneous Breathing Trial in preterm infants. A systematic review and meta-analysis”, aceito para publicação no periódico “Respiratory Care”.

O Objetivo II originou o capítulo: Teste de Respiração Espontânea com 5 e 10 minutos em Recém-nascidos Muito Baixo Peso. Os resultados deste ensaio clínico randomizado (ECR) originaram um artigo nomeado “Spontaneous Breathing Trial with 5 and 10 minutes in Very Low Birth Weight Infants: randomized controlled trial” submetido para publicação no periódico “Respiratory Care”.

4 CAPÍTULO I: Teste de Respiração Espontânea como preditor de falha na extubação em Recém-nascidos Pré-termos

4.1 Objetivo

Revisar sistematicamente a literatura sobre a acurácia do TRE como preditor de falha na extubação de RNPT.

4.2 Métodos

Tratou-se de um estudo de revisão sistemática da literatura sobre a acurácia do TRE em RNPT. Este protocolo de pesquisa foi desenvolvido em conformidade com as recomendações internacionais de revisão sistemática para estudos de acurácia diagnóstica (LEEFLANG et.al., 2008) e seguiu a recomendação Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (MCINNES et. al., 2018).

4.2.1 Pergunta da pesquisa e critérios de elegibilidade

A pergunta da pesquisa foi definida como: qual a acurácia do TRE como preditor de falha na extubação em RNPT? Foram definidos como critérios de elegibilidade para esta revisão sistemática de literatura: (1) estudos observacionais de acurácia diagnóstica (sensibilidade e especificidade); (2) que avaliaram um TRE, considerando-o como método de avaliação da capacidade de respirar espontaneamente através do TOT, por tempo preestabelecido e com critérios de interrupção do teste bem definidos; e (3) que aplicaram o TRE em RNPT.

4.2.2 Estratégia de busca

Uma busca sistemática foi realizada para identificar estudos que avaliaram a acurácia do TRE como preditor de falha na extubação de RNPT, usando os bancos de dados PubMed, SCOPUS, Lilacs e Web of Science. Foi realizada uma pesquisa na literatura cinza usando o Google Scholar, Open Access Thesis and Dissertations (OATD) e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações. As publicações foram identificadas usando os termos

“premature infant”, “preterm”, “low birth weight”, “spontaneous breathing test”, “spontaneous breathing trial”, “extubation predict” e “extubation readiness”. A pesquisa foi realizada em dezembro de 2019 e janeiro de 2020 sem restrições de idioma. As listas de referência de todos os estudos e análises elegíveis foram digitalizadas manualmente para identificar estudos adicionais para inclusão.

4.2.3 Seleção dos estudos

Para a triagem dos artigos originais, foi realizada uma busca inicial por dois revisores de forma independente, avaliando-se os títulos e os resumos de cada artigo. Os estudos relevantes foram lidos em texto completo e selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. As discordâncias que porventura ocorreram foram resolvidas por consenso, na presença de um terceiro revisor.

4.2.4 Extração dos dados

Dois investigadores independentes extraíram os dados dos artigos publicados usando um protocolo predefinido.

Características da população: número de participantes incluídos e critérios de elegibilidade de cada estudo, considerando IG e peso ao nascimento, diagnóstico clínico e tempo de VMI.

Padrão de referência: a decisão para extubar foi definida como padrão-ouro, a partir do julgamento clínico dos profissionais ou dos protocolos de desmame instituídos em cada Centro de pesquisa. Foram registrados os critérios utilizados, como modo e parâmetros ventilatórios, e valores da gasometria arterial quando os RN eram considerados “aptos” para extubação.

Teste índice: parâmetros utilizados para realizar o TRE, considerando modo ventilatório, duração, valor da PEEP e critérios de aprovação/reprovação no teste.

Condição-alvo: definição utilizada para classificar os RN como sucesso ou falha na extubação.

4.2.5 Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por meio da Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) (WHITING et.al., 2006). Os estudos foram classificados com relação ao risco de viés e às preocupações relacionadas à aplicabilidade do teste em baixo, alto ou incerto.

4.2.6 Análise dos dados

Foram extraídos os dados referentes à sensibilidade, especificidade e valores preditivos reportados em cada estudo. Nos estudos selecionados, a sensibilidade estava descrita com relação à proporção de RN com extubação bem-sucedida corretamente identificados por um TRE aprovado, enquanto a especificidade se referia à proporção de RN cuja falha na extubação foi corretamente identificada por um TRE reprovado (Figura 2). A acurácia do TRE em cada estudo foi estimada utilizando-se o índice de Youden; uma medida da capacidade de um teste diagnóstico em equilibrar a sensibilidade e a especificidade, que varia de zero (pobre acurácia) a 1 (acurácia perfeita).

Figura 2. Cálculo da Sensibilidade e Especificidade

	Sucesso na Extubação	Falha na Extubação
Aprovação no TRE	Verdadeiro Positivo a	Falso Positivo b
Reprovação no TRE	Falso Negativo c	Verdadeiro Negativo d
Sensibilidade: $a/(a+c)$ Especificidade: $d/(b+d)$		

TRE - Teste de Respiração Espontânea.

Foi conduzida uma metanálise a partir de um modelo de regressão logística mista de dois níveis usando uma distribuição binomial independente para os verdadeiros positivos e verdadeiros negativos condicionados à especificidade e sensibilidade de cada estudo. Um modelo bivariado normal foi utilizado para as transformações logarítmicas de sensibilidade e especificidade entre os estudos. A sensibilidade e especificidade individual e combinada com intervalo de confiança (IC) de 95% foram apresentadas em um gráfico de dispersão em floresta, e a sua distribuição combinada foi resumida utilizando uma curva ROC ponderada (Weighted Receiver Operating Characteristic).

A heterogeneidade foi avaliada por meio do teste Q de Cochran e da estatística I^2 , classificada em: não muito importante (0-40%), moderada (30-60%), substancial (50-90%) e considerável (>75%). A heterogeneidade foi ainda avaliada por subgrupos, eliminando-se um estudo de cada vez e verificando-se a existência de alterações nas estatísticas I^2 . O viés de publicação foi verificado com um gráfico de dispersão em funil de Deeks e com uma

regressão linear entre a razão de probabilidade diagnóstica e o inverso da raiz quadrada do tamanho da amostra. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote *midas* do programa Stata v 13.0 (StataCorp, CollegeStation, TX, USA).

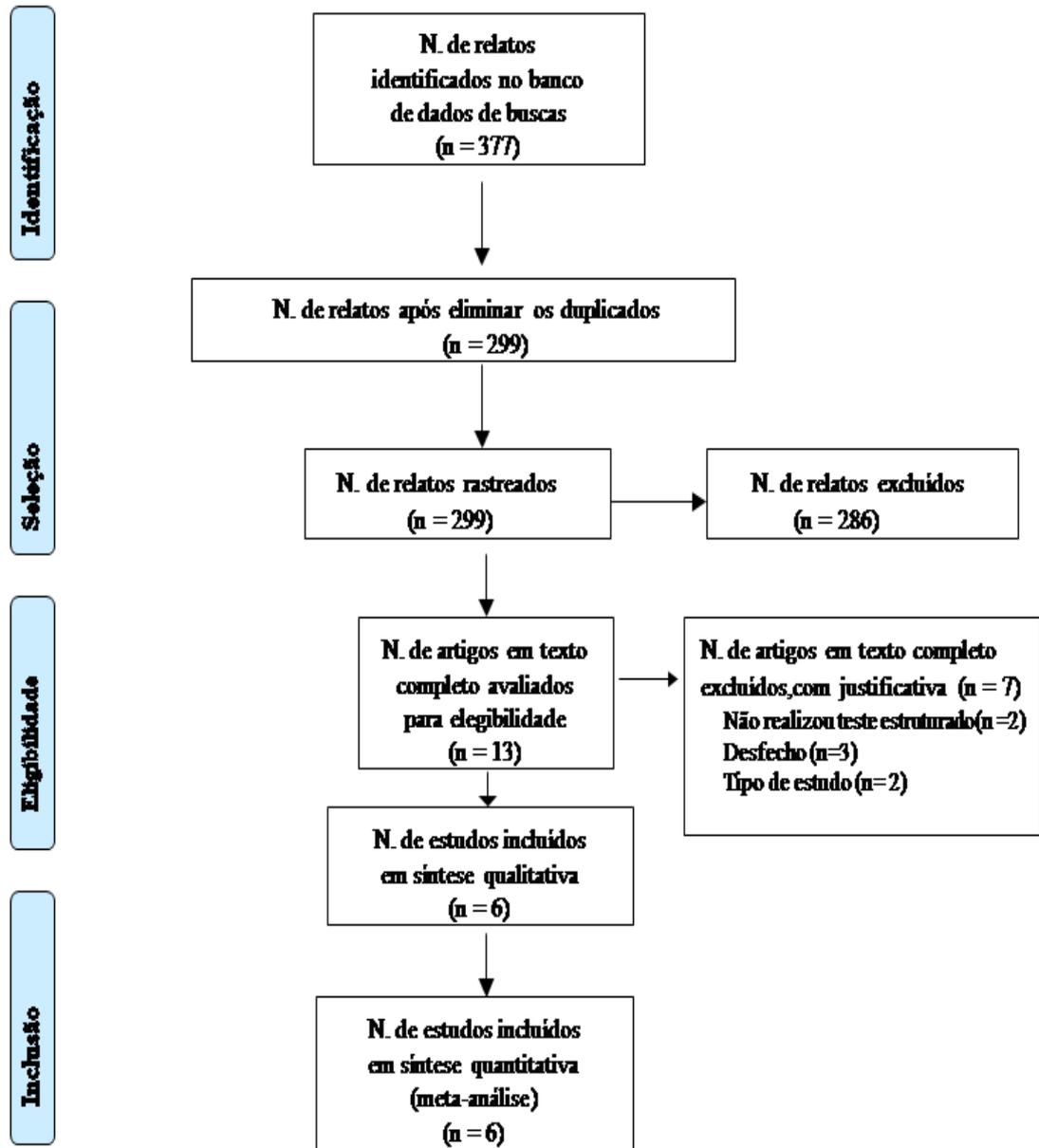
Para complementar a construção do racional clínico, a probabilidade pós-teste foi avaliada a partir da razão de verossimilhança positiva e negativa do teste, utilizando-se a sensibilidade e especificidade combinadas obtidas, e o nomograma de Fagan (HAYDEN; BROWN, 1999). Considerou-se como probabilidade pré-teste a taxa de sucesso na extubação reportada na literatura baseada no julgamento clínico, aproximadamente 70% (HERMETO et. al., 2009; MANLEY et. al., 2016; CHAWLA et. al., 2017; SHALISH et. al., 2018). Para essa análise, utilizou-se a calculadora eletrônica *Diagnostic Test Calculator (Version 2010042101)*, disponível em <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>.

4.3 Resultados

4.3.1 Seleção dos estudos

Na busca inicial foram identificados 377 artigos, 87 no Pubmed, 96 no Web of Science, 84 no SCOPUS, 06 no Lilacs, 100 no Google Scholar e 04 no OATD. Treze estudos foram identificados como potencialmente relevantes e analisados na íntegra, onde foram excluídos sete estudos: dois que usaram o modo ET-CPAP para avaliar outras variáveis respiratórias, porém não realizaram o TRE (não estabeleceram critérios de aprovação/reprovação num teste de prontidão) (SMITH et. al., 1999; VENTO et. al., 2004); um cujos dados estavam inconsistentes para o desfecho (SPASOJEVIC; DORONJSKI, 2018); dois que não acompanharam o desfecho (taxa de reintubação) dos bebês que falharam no TRE, os considerando como falha no desmame (ROBLES-RUBIO et. al., 2015; ZANGHET al., 2014); e dois que compararam as taxas de sucesso na extubação entre um grupo que realizou o TRE e outro controle que não realizou o teste (KAMLIM et.al., 2008; ANDRADE et. al., 2010). Foram, portanto, incluídos seis artigos para análise qualitativa e quantitativa (KAMLIM et. al., 2006; CHAWLA et. al., 2013; SHALISH et. al., 2020; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH, 2017; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI, 2017; KACZMAREK et. al., 2013). O fluxograma descrevendo o processo por etapas da seleção está apresentado na Figura 3.

Figura 3. Fluxograma da seleção dos artigos.



4.3.2 Características dos estudos

Os estudos incluídos tiveram amostras de RNPT bastante variáveis entre si, tanto para IG quanto para o peso ao nascimento, e em sua maioria incluíram RN ventilados mecanicamente, estáveis clinicamente, aptos para extubação pelo julgamento clínico dos profissionais.

Todos os artigos utilizaram o modo ventilatório ET-CPAP para realizar o TRE, com o tempo total de observação do teste variando entre três minutos (KAMLIM et. al., 2006;

JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI, 2017; KACZMAREK et. al., 2013) e cinco minutos (CHAWLA et. al., 2013; SHALISH et. al., 2020; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH, 2017). Os critérios de aprovação/reprovação no teste foram semelhantes em cinco dos seis estudos incluídos (KAMLIM et. al., 2006; CHAWLA et. al., 2013; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH, 2017; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI, 2017; KACZMAREK et. al., 2013): bradicardia e/ou dessaturação durante a realização do teste. No entanto, o estudo de Shalish et. al. (2020) avaliou a acurácia de 41.602 combinações de critérios clínicos de aprovação/reprovação no TRE em RNPT (apneia com necessidade de estimulação, bradicardia, dessaturação e necessidade de oxigênio suplementar) e encontrou que nenhuma das possibilidades de combinações entre os critérios avaliados é boa o suficiente para predizer a falha na extubação dos RNPT.

Considerando que o estudo de Shalish et. al. (2020) avaliou a acurácia de várias combinações de critérios para a aprovação/reprovação no teste, selecionamos a definição de teste com a maior acurácia descrita pelos autores. O TRE apresentou em média uma boa sensibilidade e uma moderada a baixa especificidade entre os estudos avaliados, com o índice de Youden variando entre 0 a 0.7. Todos os estudos evidenciaram altas taxas de aprovação no teste e o desfecho principal mais utilizado foi a taxa de reintubação em até 72 horas. As características dos estudos podem ser observadas na Tabela 1.

4.3.3 Avaliação do risco de viés

Na análise da qualidade de risco de viés foram incluídos os seis estudos (KAMLIM et. al., 2006; CHAWLA et. al., 2013; SHALISH et. al., 2020; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH, 2017; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI, 2017; KACZMAREK et. al., 2013), sendo a maioria classificada como baixo risco de viés ou de pequena preocupação relacionada à aplicabilidade do teste para os domínios avaliados (Tabela 2). Apesar disso, o domínio Teste Índice foi considerado como alto risco de viés em todos os estudos, uma vez que em todos os estudos o TRE só foi realizado após os RN serem julgados como aptos para extubar pela equipe e dessa forma os resultados do teste índice (TRE) foram interpretados já se sabendo do resultado do teste “padrão de referência”.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise.

Autor (ano)	País	Amostra	TRE	Critério de interrupção do teste	Desfecho primário	Principais resultados
Chawla et al. (2013)	EUA	49 RN, 24-32 IG, SDR/RN, apto para extubar	ET-CPAP, 5 min	Bradycardia(FC<100, >10seg) ou dessaturação (SpO ₂ <85%, >15seg)	Reintubação com 72 horas	83,7% aprovados no teste; Sens 92%; Espec 50% YI : 0.42
Dassios; Kaltsogianni; Greenough (2017)	Reino Unido	46 RN < 34 IG, apto para extubar	ET-CPAP,5 min, PEEP equivalente*	Bradycardia (FC < 100, >15seg) ou dessaturação (SpO ₂ <85% apesar de um aumento de 15% na FiO ₂)	Reintubação com 72 horas	89,1% aprovados no teste; Sens 100%; Espec 22% YI : 0.22
Janjindamai; Pasee; Thatrimontrichai (2017)	Tailândia	51 RN < 2.500g, apto para extubar	ET-CPAP,3 min, PEEP equivalente*	Bradycardia (FC<100, >15 seg) ou dessaturação (SpO ₂ <85%, apesar de um aumento de 15% na FiO ₂)	Reintubação com 72 horas	98% aprovados no teste; Sens 98%; Espec 0% YI : 0
Kaczmarek et al. (2013)	Canadá	44 RN < 1.000g, apto para extubar	ET-CPAP,3 min, PEEP equivalente*	Bradycardia (FC<100, >15seg) ou dessaturação (SpO ₂ <85% apesar de um aumento de 15% na FiO ₂)	Reintubação com 72 horas	81,8% aprovados no teste; Sens 100%; Espec 63% YI : 0.63
Kamlin et al. (2006)	Austrália	50 RN < 1.250 g, SDR/RN, apto para extubar	ET-CPAP, 3 min, PEEP equivalente*	Bradycardia (FC<100, >15seg) ou dessaturação (SpO ₂ <85% apesar de um aumento de 15% na FiO ₂)	Reintubação com 72 horas	78% aprovados no teste; Sens 97%; Espec 73% YI : 0.7
Shalish et al. (2020)	Canadá EUA	259 RN < 1250g, apto para extubar	ET-CPAP,5 min, PEEP equivalente*	Apneia com dessaturação necessitando de estimulação ou necessidade de um aumento de 15% na FiO ₂	Reintubação com 7 dias	83% aprovados no teste; Sens 93%; Espec 39% YI : 0.32

TRE – Teste de Respiração Espontânea. EUA – Estados Unidos da América. RN – recém-nascido. IG – idade gestacional (semanas). SDR/RN – síndrome do desconforto respiratório do RN. ET-CPAP – pressão positiva contínua em vias aéreas endotraqueal. Min – minutos. Seg – segundos. SpO₂ - saturação periferia de oxigênio. FiO₂ – fração inspirada de oxigênio. Sens – sensibilidade. Espec – especificidade. *equivalente a ventilação convencional. ^{||}Índice de Youden.

Tabela 2 – Avaliação do Risco de Viés dos estudos incluídos pela QUADAS-2.

Estudo	Risco de Viés				Aplicabilidade		
	Seleção de pacientes	Teste Índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste Índice	Padrão de referência
Chawla et. al. (2013)							
Dassios; Kaltsogianni; Greenough (2017)							
Janjindamai; Pasee; Thatrimontrichai (2017)							
Kaczmarek et. al. (2013)							
Kamlin et. al. (2006)							
Shalish et. al. (2020)							

 Baixo risco
 Alto risco
 Risco incerto

4.3.4 Acurácia do Teste de Respiração Espontânea

A metanálise dos seis estudos incluídos nesta revisão sistemática apontou que o TRE apresenta alta sensibilidade combinada (0.97; IC95% 0.85-0.99), demonstrando que a maioria dos RN que tiveram uma extubação bem sucedida foram corretamente identificados por um teste aprovado. Contudo, este teste apresenta baixa especificidade (0.40; IC95% 0.24-0.58), classificando erroneamente muitos RN que irão falhar na extubação (Figura 4). A análise da curva ROC ponderada mostra uma moderada acurácia do TRE (AUC = 0.73; IC 95% = 0.68-0.76) na avaliação da prontidão para extubação em RNPT (Figura 5). A heterogeneidade dos estudos foi considerável para sensibilidade ($I^2 = 84.63\%$ [73.49-95.77]; $p < 0.01$) e substancial para a especificidade ($I^2 = 65.39\%$ [36.10-95.69]; $p = 0.01$). Na análise por subgrupos, nenhum estudo específico foi considerado como fonte potencial de heterogeneidade. O gráfico de dispersão em funil de Deeks não indicou um viés de publicação significativo ($p = 0.78$) (Figura 6).

A razão de verossimilhança positiva do teste foi 1.62 [1.47-1.77], com uma probabilidade pós-teste de 79% [77%-81%], indicando que a aprovação no teste acrescenta pouco valor ao julgamento clínico dos profissionais, como evidenciado no nomograma de

Fagan (Figura 7). Já a razão de verossimilhança negativa indicou um grande efeito na probabilidade pós-teste, diminuindo para 16% [10%-22%] a probabilidade do RN com um teste negativo ter uma extubação bem sucedida, como evidenciado também no nomograma de Fagan (Figura7).

Figura 4. Gráfico de dispersão em floresta contendo sensibilidade e especificidade de cada estudo, além da sensibilidade e especificidade combinada dos seis estudos.

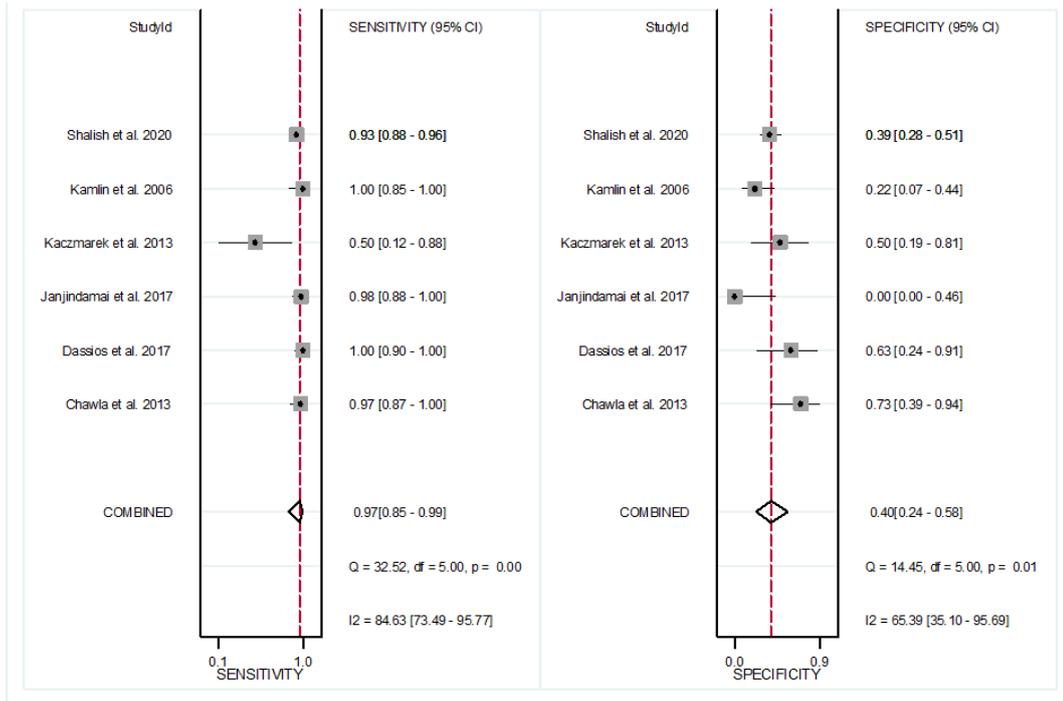


Figura 5. Curva ROC ponderada e limites de confiança de 95%.

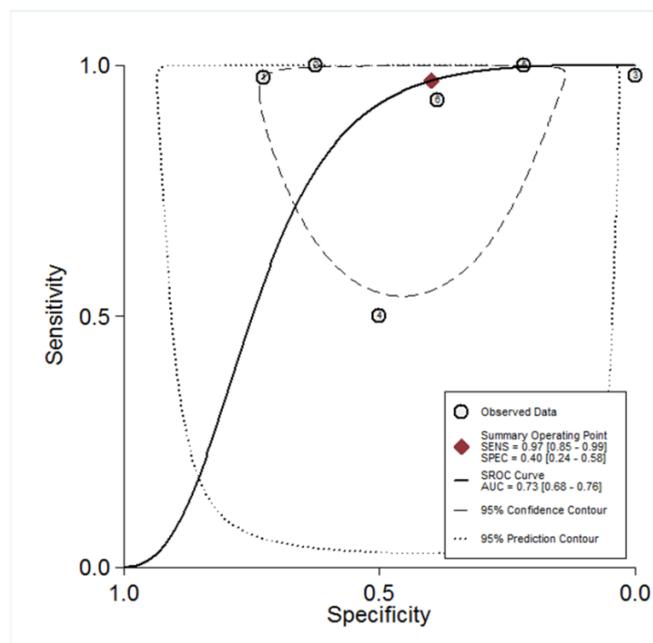


Figura 6. Gráfico de dispersão em funil de Deeks para avaliação do viés de publicação.

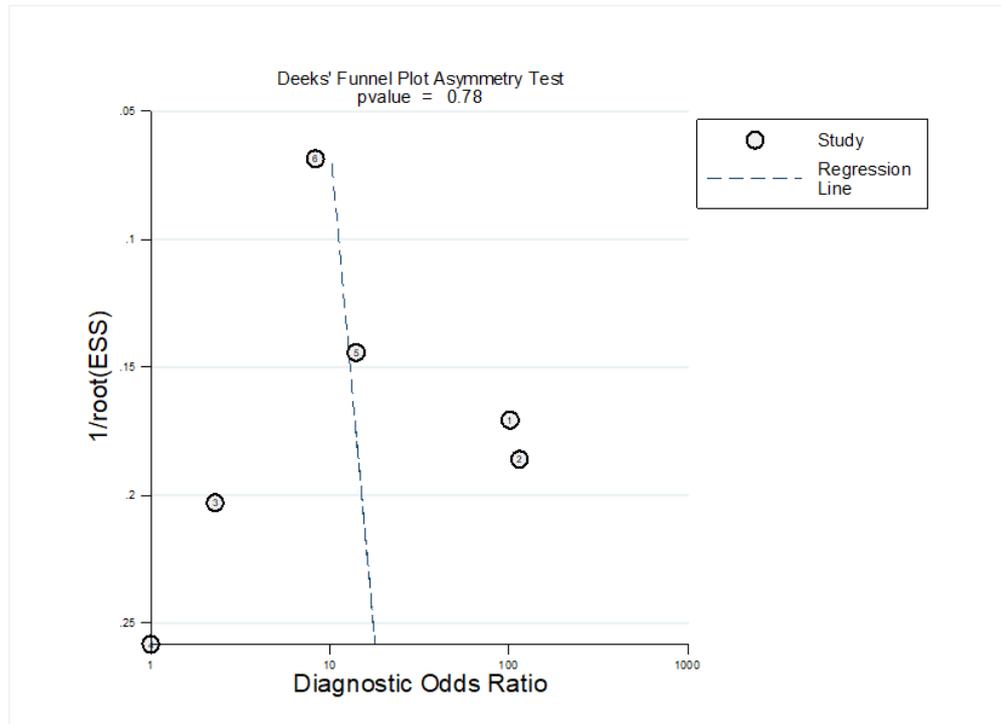
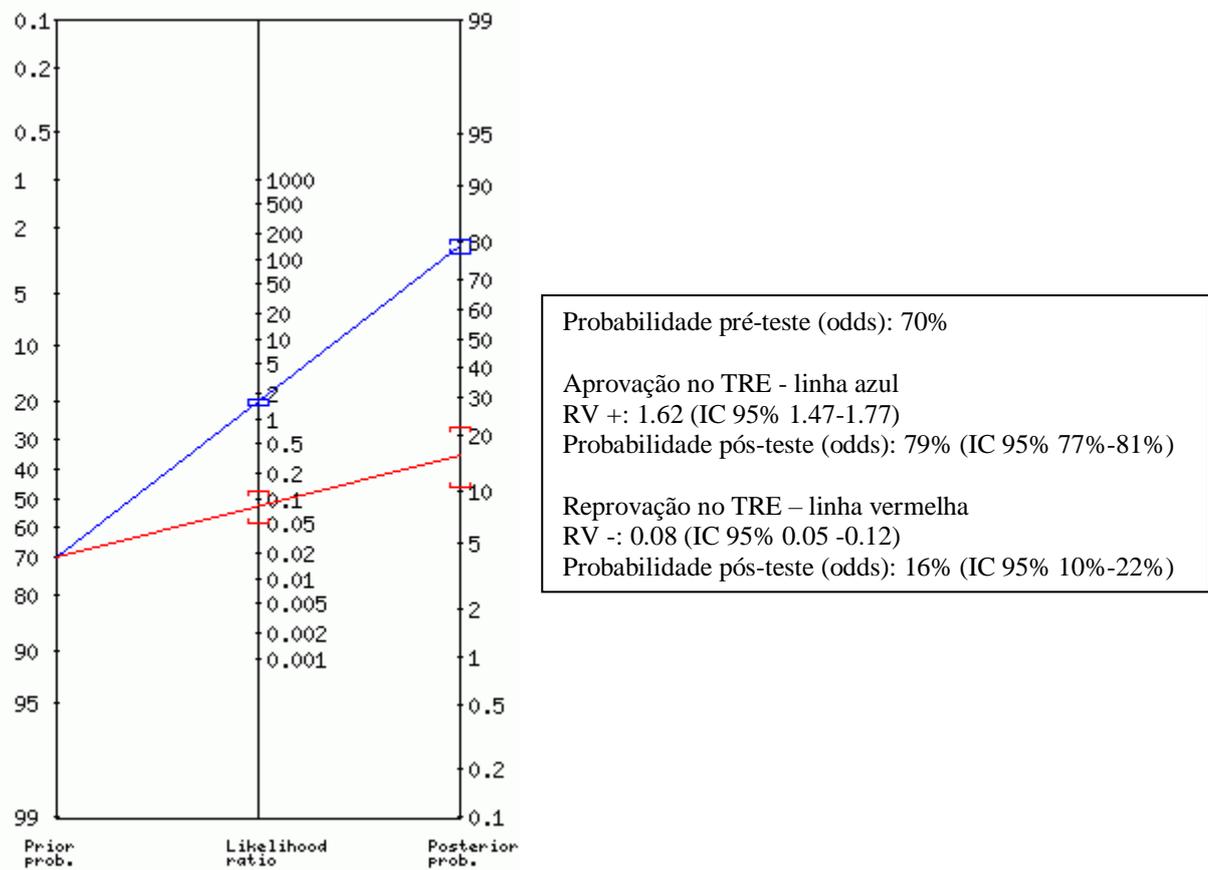


Figura 7. Nomograma de Fagan para o TRE em RNPT



TRE: teste de respiração espontânea. RV +: razão de verossimilhança positiva. RV -: razão de verossimilhança negativa.

4.4 Discussão

Apesar do TRE estar bem fundamentado na prática intensiva adulta, só foram encontrados nesta revisão seis artigos que utilizaram um teste estruturado na população neonatal, delimitando parâmetros e critérios de aprovação/reprovação no teste. Os estudos evidenciam uma boa sensibilidade do TRE em RNPT (97%), mas baixa especificidade (40%). Isso significa dizer que muitos RN que tiveram uma extubação bem sucedida foram corretamente identificados por um TRE aprovado, mas uma proporção significativa de RN que falham na extubação é classificada erroneamente pelo teste. O grande número de falsos positivos coloca em dúvida aplicabilidade do TRE em RNPT como preditor de falha na extubação.

A nossa revisão sistemática diferiu de uma revisão publicada anteriormente (SHALISH et.al., 2019b), uma vez que focou especificamente em estudos sobre a acurácia do TRE. Em comparação com a revisão anterior, que incluiu apenas dois estudos sobre o TRE, acrescentamos quatro estudos nesta meta-análise (SHALISH et. al., 2020; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH, 2017; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI, 2017; KACZMAREK et. al., 2013), que avaliaram 400 RN adicionais. Apesar disso, os nossos resultados corroboraram as conclusões anteriores, com um aumento discreto na sensibilidade combinada, de 95% para 97%, e com a especificidade combinada diminuindo ainda mais, de 62% para 40%.

Considerando que em todos os estudos o teste somente foi realizado quando os RN eram considerados aptos para extubação pela equipe de saúde, o que aumenta as chances de se encontrar uma boa sensibilidade, já era de se esperar uma alta taxa de aprovação no teste (entre 78% e 98% nos estudos incluídos), acompanhada de uma baixa taxa de falha na extubação. Os resultados encontrados confirmam que os profissionais de saúde envolvidos no manejo ventilatório dos RN conseguem identificar corretamente os bebês com uma boa probabilidade de serem extubados com sucesso, com base apenas em critérios clínicos.

Porém, o teste não se mostra capaz de identificar uma boa parte dos RN que mesmo considerados aptos para extubação, ainda não estão prontos para isso e possuem um grande risco de falhar na extubação – ponto-chave na criação dos testes de prontidão para extubação, que efetivamente poderia auxiliar os profissionais numa tomada de decisão mais segura e acurada, evitando a tentativa de uma extubação no momento incorreto e diminuindo as chances de reintubação. Apesar da reprovação no TRE diminuir a probabilidade pós-teste de uma extubação bem sucedida, a aprovação no TRE é acompanhada de muitos falsos positivos,

acrescentando pouco ou nenhum valor em detectar chances de insucesso, e por isso não deve ser utilizada como critério maior na decisão final de extubação.

Dois estudos avaliaram as consequências da implementação do TRE em UTIN, comparando os desfechos entre um grupo controle e outro que realizou o TRE, mas encontraram resultados controversos. Kamlin et. al. (2008) não encontraram diferenças significativas entre os grupos, seja na taxa de sucesso na extubação, seja na incidência de DBP ou no tempo total de assistência ventilatória. Já Andrade et. al. (2010) encontraram uma taxa de sucesso na extubação 30% maior no grupo teste.

A acurácia do TRE pode ser consideravelmente influenciada pelo tempo total de observação, pelo nível de suporte ofertado e pelas mensurações realizadas para caracterizar a falha no teste. Muitas perguntas sobre a melhor abordagem para a realização do TRE ainda permanecem sem resposta, mesmo na população adulta (LOIK, 2015). Esses pontos chamam a atenção de que no contexto dos RNPT altamente vulneráveis e que podem falhar na extubação por diversas razões, incluindo causas respiratórias e não respiratórias (SHALISH et. al., 2018; KONDURI et. al., 2019), é ainda mais difícil estabelecer bons testes preditores da prontidão para a extubação.

Todos os artigos encontrados neste estudo utilizaram o modo ventilatório ET-CPAP para realizar o teste, com PEEP igual à anteriormente utilizada para ventilar o RN. Várias técnicas são comumente utilizadas para conduzir o TRE, incluindo o modo Pressão de Suporte (PS) com ou sem PEEP, ET-CPAP e tubo-T, e existe um debate considerável sobre qual seria a técnica que melhor simularia a respiração do paciente após a extubação (KUHLEN et.al., 2003; ZEIN et. al., 2016). Na população adulta e pediátrica, uma recente revisão sistemática com meta-análise que comparou as diferentes técnicas entre si sugere que a utilização do modo PS para realizar o TRE aumenta a taxa de sucesso na extubação (BURNS et.al., 2017). Por outro lado, um estudo prospectivo recomendou a não utilização do modo PS na população pediátrica, uma vez que esse modo pode subestimar o esforço respiratório após a extubação, sugerindo a utilização do modo ET-CPAP para o TRE nesta população (KHEMANI et.al., 2016).

A utilização do modo ET-CPAP na população neonatal é justificada por alguns autores pela dificuldade de disparo sincrônico do ciclo respiratório devido a vazamentos ao redor de TOT sem cuff e ao aumento do trabalho respiratório. Este modo visa melhorar a mecânica respiratória e a função cardíaca, fornecendo um apoio mínimo, mas potencialmente importante durante um TRE. Além disso, muitas vezes é o único modo disponível de

ventilação espontânea nos ventiladores de modelo neonatais em países com recursos limitados (AL-MANDARI et. al., 2015; GILLESPIE et. al., 2003; FERGUSON et.al., 2011).

Com relação ao tempo de observação do teste, os estudos variam entre si, sendo utilizados tempos de três ou cinco minutos, bem menores que na população pediátrica e adulta, justificado pela resistência imposta pelos TOT com diâmetro pequeno. Dentre os estudos incluídos, a melhor acurácia foi obtida nos estudos de Kamlin et. al. (2006) (índice de Youden = 0.7) e Kaczmarek et. al. (2013) (índice de Youden = 0.63), ambos realizados com 3 minutos. Este critério permanece como uma lacuna que precisa ser urgentemente preenchida, uma vez que tempos curtos demais podem ser insuficientes para avaliar se os RNPT sustentam a respiração espontânea, e tempos grandes demais podem levar o RN à fadiga e ao insucesso da extubação (SHALISH et. al., 2019b).

Os critérios de aprovação/reprovação no teste também são pontos chave e não estão bem estabelecidos. A maioria dos estudos utilizou como critério de interrupção a incapacidade de manter a estabilidade hemodinâmica durante a realização do TRE, estabelecida como a ocorrência de bradicardia (FC menor que 100 batimentos por minuto) durante 10 ou 15 segundos, e/ou dessaturação (SpO₂ menor que 85%) durante 15 segundos, mesmo com aumento da FiO₂ em 15%. Os protocolos de TRE em adultos e crianças usam critérios semelhantes aos dos estudos incluídos nesta revisão, como alterações na FC, FR, pressão arterial sistêmica e SpO₂, além de sinais de aumento do esforço respiratório, ansiedade e agitação (PERREN et. al., 2002; ESTEBAN et. al., 1997; CHAVEZ; dela CRUZ; ZARITSKY, 2006).

No entanto, Shalish et. al. (2020) testaram 41.602 possibilidades entre apneia com necessidade de estimulação, presença e duração de bradicardia, presença e duração de dessaturação e necessidade de oxigênio suplementar, e não encontraram nenhuma combinação de critérios clínicos para definir a aprovação/reprovação no teste capaz de distinguir o sucesso e a falha na extubação com acurácia suficiente. Demonstraram apenas que os RN que falharam na extubação apresentaram significativamente mais eventos clínicos que os extubados com sucesso. O estabelecimento de critérios consistentes que definam a falha no teste com precisão é imprescindível na construção de um instrumento de mensuração válido e confiável. A escolha dos critérios de interrupção do teste continua empírica e pode ser variável, a depender do protocolo estabelecido pela equipe de cada UTIN.

A acurácia do TRE em RNPT foi avaliada isoladamente nos estudos de Chawla et. al. (2013), Kamlin et. al. (2006) e Shalish et. al. (2020), enquanto Kaczmarek et. al. (2013), Janjindamai; Pasee; Thatrimontrichai (2017) e Dassios; Kaltsogianni; Greenough (2017)

avaliaram o TRE isoladamente e associado a outras variáveis respiratórias. Kaczmarek et. al. (2013) e Dassios; Kaltsogianni; Greenough (2017) descrevem melhores resultados quando associam os resultados do teste a outras variáveis, como taxa de relaxamento dos músculos respiratórios e variabilidade do tempo inspiratório e do volume corrente, melhorando a especificidade do teste. Já Janjindamai; Pasee; Thatrimontrichai (2017) não encontraram bons resultados, seja com o TRE isolado, seja associado à taxa de ventilação minuto, no entanto os resultados encontrados neste estudo podem ter sido influenciados pelo fato de apenas um RN do total da amostra ter falhado no teste.

A maioria dos estudos estabeleceu como desfecho a taxa de reintubação em 72 horas, considerando como critérios para reintubar: bradicardia, apneia, aumento importante do desconforto respiratório e hipoxemia. Contudo, o tempo de extubação ideal a ser definido como sucesso ainda não está validado na população neonatal. Alguns autores chamam atenção para a necessidade de se monitorar essas taxas de reintubação com uma curva de distribuição ao longo do tempo, uma vez que reportar essa taxa a um único momento pode fornecer um panorama incorreto das verdadeiras taxas de reintubação, tornando difícil interpretá-las e compará-las entre si, devendo esse tempo ser de pelo menos sete dias (GIACCONE et. al., 2014; SHALISH et. al., 2019a).

Apesar do aumento da utilização do TRE nos protocolos de desmame nas UTIN (BACCI et. al., 2020; AL-MANDARI et. al., 2015), ainda não há, até o momento, evidências científicas suficientes para afirmar que o TRE é um preditor independente da falha na extubação de RNPT e seu uso deve ser criteriosamente avaliado.

Esta revisão tem algumas limitações. Os estudos incluídos tiveram uma heterogeneidade considerável, provavelmente devido à ocorrência do efeito “threshold” relacionado com a utilização de tempos de observação diferentes para o teste entre os estudos. Outra limitação dos estudos é o fato de o TRE só ter sido realizado quando os RN já eram considerados aptos para extubar pela equipe da UTIN, o que pode ter incorrido num viés de seleção do tipo “*referral bias*”, aumentando as chances de se obter boas taxas de sensibilidade e valor preditivo positivo.

4.5 Conclusão

Apesar do TRE ser uma ferramenta de avaliação atrativa, prática, de baixo custo e de fácil aplicação à beira do leito, ainda faltam evidências que corroborem seu uso como um preditor independente de falha na extubação de RNPT. Até o momento, o TRE em neonatos

tem se mostrado um teste sensível, mas pouco específico, indicando que a falha no teste pode estar associada à falha no processo de extubação, mas não a prediz acuradamente.

Os resultados desse estudo necessitam serem mais bem explorados, tendo em vista os poucos estudos encontrados e a qualidade da evidência apresentada. Mais estudos precisam ser realizados para definir se o TRE pode efetivamente ser considerado um bom preditor de falha na extubação dos RNPT, estabelecendo a duração adequada e os critérios mais precisos de aprovação/reprovação no teste.

5 CAPÍTULO II: Teste de Respiração Espontânea com 5 e 10 minutos em Recém-Nascidos Muito Baixo Peso

5.1 Objetivo

Avaliar os efeitos de um TRE de 5 minutos e um TRE de 10 minutos nas taxas de sucesso na extubação de RNMBP, comparado ao julgamento clínico isolado.

5.2 Métodos

5.2.1 Desenho do estudo

Entre abril de 2018 e dezembro de 2019, foi realizado um ECR controlado duplo cego em duas UTIN de dois hospitais referência para gestantes de alto risco no estado de Alagoas, Nordeste, Brasil.

5.2.2 População estudada

Foram estabelecidos como critérios de elegibilidade: (1) RNPT 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 cmH₂O, FiO₂ 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.

5.2.3 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.

5.2.4 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 (Apêndice A). Na avaliação inicial, foram coletados os seguintes parâmetros: FC e SpO₂, através do oxímetro de pulso disponível no setor; 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°, 5° e 10° 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 PEEP de 5 cmH₂O, fluxo inspiratório de 10 L/min e FiO₂ de 30%. Foram reprovados no TRE os RN que apresentaram FC menor que 100 bpm por mais de 15 segundos, SpO₂ 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 SpO₂ aos níveis pré-teste), todos os bebês (GC, TRE-5min e TRE-10min) foram extubados pelo profissional fisioterapeuta do serviço e colocados em VNI, seguindo o protocolo da instituição.

A necessidade de reintubação foi definida pela equipe médica da instituição, considerando pelo menos um dos seguintes critérios: necessidade de manter uma FiO₂ maior que 50% para manter uma SpO₂ > 88% (por mais de 2 horas); acidose respiratória com PaCO₂ 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 (Apêndice A). Os participantes da pesquisa foram acompanhados até a alta hospitalar ou o óbito, o que acontecesse primeiro.

5.2.5 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 RNPT (GIACCONE et.al., 2014; SHALISH et. al., 2018).

Como desfechos secundários, foram avaliados a incidência de DBP, óbito antes da alta hospitalar e o tempo total de internamento. A DBP foi definida como necessidade de oxigênio suplementar ≥ 28 dias em RN com 36 semanas de IG corrigida (se $IG < 32$ semanas), ou no 56º 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).

5.2.6 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).

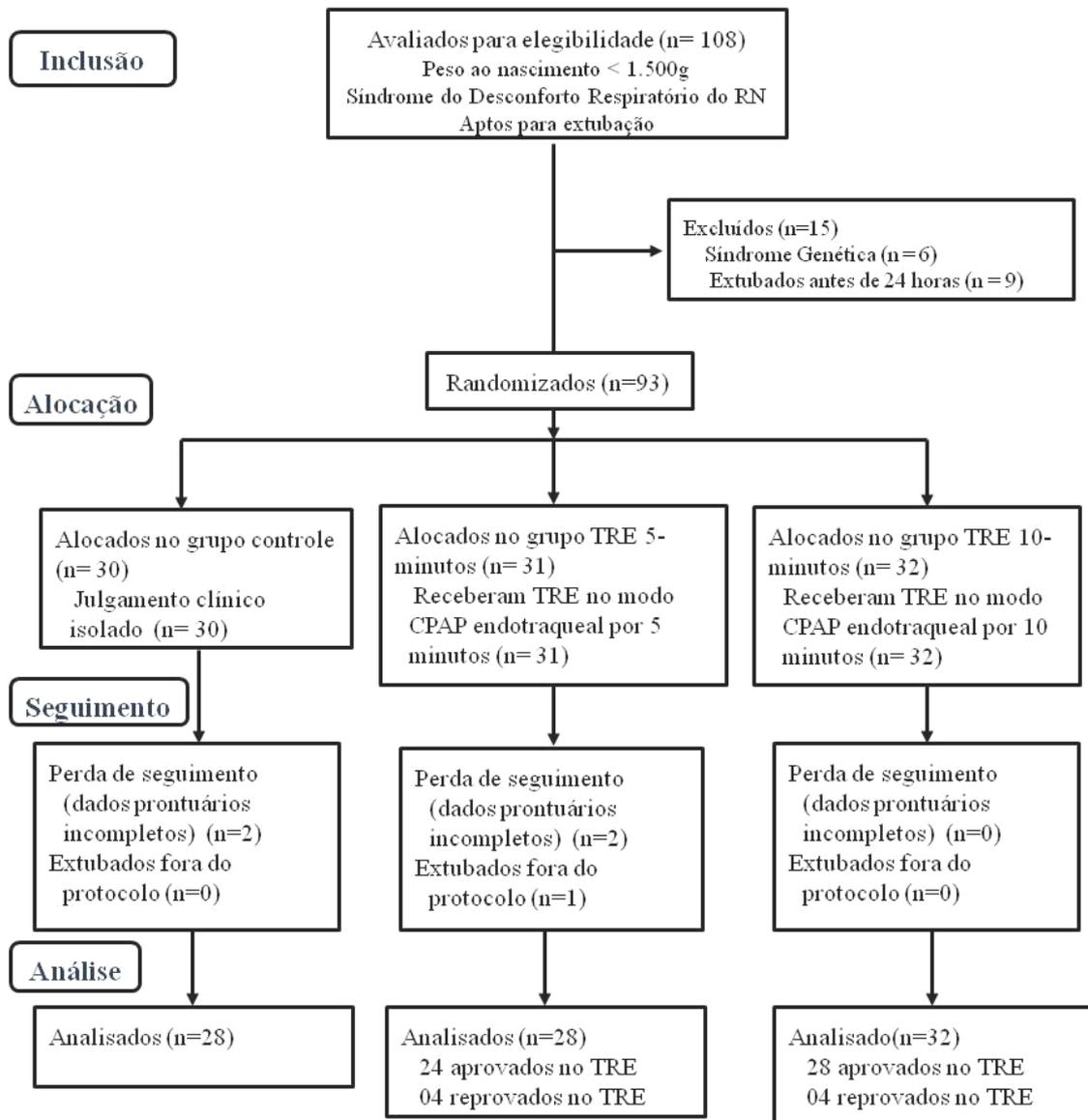
5.2.7 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário CESMAC com o parecer nº 2.555.319/2018 (Anexo 1) e cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC), com o seguinte registro: RBR-9vdnz3 (Anexo 2). Todos os pais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B), baseado nas diretrizes da Resolução CNS/MS 466/12.

5.3 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 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 8. As características demográficas e clínicas dos RN em cada um dos três grupos são mostradas na Tabela 3.

Figura 8 – 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.

Tabela 3. 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
Maternas				
Idade da mãe, mediana, IIQ	24(18.0-31.0)	22(17.2-28.2)	23(18.0-28.5)	0.708 ^a
> 7 consultas de pré-natal, n (%)	5 (21.7)	4 (15.4)	0 (0.0)	0.047^b
DHEG, n (%)	4 (14.3)	8 (28.6)	15 (46.9)	0.023^b
Infecção do trato urinário, n (%)	9 (32.1)	7 (25.0)	14 (43.8)	0.300 ^b
Corioamnionite, n (%)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	0.211 ^b
Uso de corticóide antenatal, n (%)	11 (39.3)	11 (39.3)	14 (43.8)	0.919 ^b
Cesárea, n (%)	16 (57.1)	17 (60.7)	13 (40.6)	0.246 ^b
Neonatos				
Sexo masculino, n (%)	21 (75.0)	15 (53.6)	18 (56.3)	0.195 ^b
Gêmeos, n (%)	2 (7.1)	3 (10.7)	5 (15.6)	0.582 ^b
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 ^a
Peso ao nascimento (g), mediana (IIQ)	1142(1012-1353)	1232.5(955-1425)	1149(996-1285)	0.835 ^a
Apgar no 5º minuto, mediana (IIQ)	8 (7-9)	8 (6-9)	8 (8-9)	0.574 ^a
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 ^a
Peso no dia da extubação (g), mediana (IIQ)	1205(1055-1325)	1215(950-1400)	1117(1022-1283)	0.562 ^a

Assistência Ventilatória				
Intubação na sala de parto, n (%)	26 (92.9)	26 (92.9)	30 (93.8)	0.987 ^a
Uso de surfactante, n (%)	24 (85.7)	25 (89.3)	28 (87.5)	0.922 ^b
Uso de metilxantinas, n (%)	24 (85.7)	21 (75.0)	24 (75.0)	0.523 ^b
Uso de dexametasona, n (%)	8 (28.6)	6 (21.4)	7 (21.9)	0.778 ^b
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 ^a
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 ^a
Pressão média de vias aéreas pré-extubação (cmH ₂ O)	6.8 (6.0-8.0)	6.6 (6.0-7.2)	7.0 (6.4-7.9)	0.431 ^a
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 ^a
FIO ₂ pré-extubação	0.23(0.21-0.25)	0.21(0.21-0.25)	0.21(0.21-0.27)	0.657 ^a
Parâmetros fisiológicos pré-extubação				
Frequência respiratória (batimentos/min), mediana (IIQ)	154(139-164)	145(137-158)	151(137-161)	0.553 ^a
Frequência respiratória (respirações/min), mediana (IIQ)	44.5 (33-59)	41 (30-52)	50 (36-58)	0.210 ^a
SpO ₂ , mediana (IIQ)	97 (94-99)	97 (95-99)	97 (94-98)	0.744 ^a
BSA, mediana (IIQ)	1 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-2)	0.223 ^a

TRE – teste de respiração espontânea; IIQ – intervalo interquartil; DHEG – doença hipertensiva específica da gestação; FIO₂ – fração inspirada de oxigênio; BSA – Boletim de Silverman-Andersen. ^a Teste Kruskal-Wallis. ^b Teste do Qui-quadrado.

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; $X^2 = 0.04$; $p = 0.84$].

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; $X^2 = 0.537$; $p = 0.764$]. As razões para reintubação por grupo estão demonstradas na Tabela 4. 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; $X^2 = 0.879$; $p = 0.644$].

Os desfechos estão apresentados na Tabela 5. 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 4. 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
Grupo controle (n = 28)				
Participante 1	X			
Participante 3	X			
Participante 15	X			
Participante 20		X		
Participante 22		X		
Participante 24				X
Participante 27		X		
Grupo TRE-5 minutos (n= 24)				
Participante 29	X			
Participante 46		X		
Participante 54	X			
Participante 55		X	X	
Grupo TRE-10 minutos (n = 28)				
Participante 62	X			
Participante 63	X			
Participante 76		X	X	
Participante 82		X		
Participante 85	X			
Participante 86		X	X	

Tabela 5. 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
Primário				
Sucesso na extubação, n (%) [¶]	22 (78.6)	21 (87.5)	24 (85.7)	0.644 ^b
Secundários				
DBP, n (%)	9 (32.1)	9 (37.5)	8 (28.6)	0.790 ^b
Óbito antes da alta, n (%)	0 (0)	2 (8.3)	6 (21.6)	0.027 ^b
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 ^a
Exploratórios				
Duração de qualquer suporte ventilatório após a primeira extubação nos sobreviventes [†] , dias, mediana (IIQ)	12.0 (5.0-30.5)	11.0 (5.2-23.5)	9.0 (5.0-20.5)	0.838 ^a
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 ^a
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 ^a

RNMBP – recém-nascidos muito baixo peso. TRE – teste de respiração espontânea. DBP – displasia broncopulmonar. [¶]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. [†]incluindo ventilação mecânica invasiva, ventilação não invasiva e pressão positiva contínua em vias aéreas nasal. ^a Teste de Kruskal-Wallis. ^b Teste do Qui-quadrado.

5.4 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.

Dois estudos observacionais avaliaram as consequências da incorporação rotineira do TRE na prática clínica. 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). Em contrapartida, um estudo realizado no Brasil com 60 prematuros, comparando os resultados entre um grupo controle e um grupo TRE-30 minutos, encontrou uma taxa de sucesso na extubação 30% maior no grupoteste (ANDRADE et. al., 2010).

Os estudos têm mostrado que a sensibilidade do TRE em RNPT varia de 92% a 100%, enquanto a especificidade varia de 0% a 73% (KAMLIN et. al., 2006; CHAWLA et.al., 2013; KACZMAREK et. al., 2013; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI, 2017; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH, 2017). Isso significa que muitos RN que têm uma extubação bem sucedida são corretamente identificados por um TRE aprovado, porém uma proporção significativa de RN que falham na extubação são erroneamente classificados pelo teste. Similar aos nossos achados, uma alta taxa de aprovação no teste (cerca de 80%) é observada em todos esses estudos, seguida de uma alta taxa de extubação com sucesso, reforçando que a equipe clínica é capaz de identificar corretamente quem tem uma boa probabilidade de ser extubado com sucesso (KAMLIN et. al., 2006; CHAWLA et.al., 2013; KACZMAREK et. al., 2013; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAI, 2017; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH, 2017). Entretanto, neste ECR, passar no TRE não agregou nenhum valor na obtenção de uma extubação bem sucedida, em comparação com o julgamento clínico apenas.

O tempo de observação do teste pode influenciar significativamente a sua efetividade. A maioria dos estudos 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 (KAMLIN et. al., 2006; KAMLIN et. al., 2008; CHAWLA et.al., 2013; KACZMAREK et. al., 2013; JANJINDAMAI; PASEE; THATRIMONTRICHAJ, 2017; DASSIOS; KALTSOGIANNI; GREENOUGH, 2017; SHALISH et. al., 2020). Da mesma forma, Andrade et. al. (2010) não encontraram diferenças significativas nos valores de FC, FR, SpO₂ 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 et. al., 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 RNPT 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 et. al., 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 RNPT 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 et.al., 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.

5.5 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.

6 Considerações Finais

Apesar do uso do TRE nas UTIN ter aumentado nos últimos anos, na tentativa de melhorar as taxas de sucesso na extubação dos RNPT, os dados apresentados neste estudo corroboram que sua validade nessa população é questionável. Apesar da reprovação no teste diminuir as chances de uma extubação bem sucedida, um teste com baixa especificidade pode incorrer em muitos falsos positivos, não auxiliando os profissionais na identificação dos RN que mesmo considerados “aptos” para extubação pelo julgamento clínico da equipe ainda possuem uma grande probabilidade de falhar na extubação.

Conforme cita Jaeschke et. al. (1994): “o critério fundamental para utilidade de um teste diagnóstico é se o mesmo agrega informação a um nível além daquele já existente e se essa informação leva a uma mudança de conduta que seja benéfica ao paciente”. Neste ponto, tendo em vista que a maioria dos RN é classificada como aprovada no teste, a utilização do TRE tem se mostrado pouco útil na prática clínica.

Sabemos que diversos fatores podem influenciar na acurácia de um teste diagnóstico, incluindo tempo total de observação, nível de suporte ofertado e critérios de interrupção do teste. No entanto, a aplicação do TRE neste estudo, com dois tempos distintos (5 e 10 minutos) e acrescentando-se o nível de esforço respiratório como critério de interrupção, não se mostrou superior ao julgamento clínico da equipe multiprofissional, produzindo taxas de sucesso na extubação semelhantes, ou seja, agregando pouco ou nenhum valor aos critérios comumente já utilizados na prática clínica, como evidenciado também no nomograma de Fagan (Figura 7).

Dúvidas ainda persistem sobre a real aplicabilidade do TRE em neonatologia e qual a abordagem mais apropriada para melhorar sua acurácia, efetivamente aumentando as taxas de sucesso na extubação dos RNPT. Considerando as evidências científicas apresentadas e que clinicamente o nosso objetivo maior é melhorar as taxas de sucesso na extubação, os resultados aqui descritos não apóiam o uso do TRE em prematuros como critério principal na decisão final de extubá-lo. A aprovação no teste pode ser acompanhada de muitos falsos positivos, não identificando corretamente os RN que poderiam falhar, e agregando pouco valor ao julgamento clínico dos profissionais.

Já a reprovação no teste pode ter mais validade na prática clínica, uma vez a probabilidade de ter uma extubação bem sucedida nos RN reprovados diminuiu, ou seja, quem falha no teste tem uma probabilidade maior de falhar na extubação. Isso pode servir de

alerta para equipe, estimulando a reavaliação do RN e a revisão dos critérios clínicos utilizados para estabelecer a prontidão para extubação antes da realização do teste, entendendo-se as possíveis causas dessa reprovação e julgando o custo-benefício de se adiar a extubação.

A tomada de decisão clínica é sempre um processo complexo e deve ser norteadada pela utilização consciente, explícita e racional da melhor evidência científica disponível, aliada a experiência clínica do profissional e as preferências do paciente, pautada nessa tríade que fundamenta a Prática Baseada em Evidências (SACKETT et. al., 1996; HEBERT et. al., 2001). Há que se considerar que a evidência científica deve fundamentar a tomada de decisões, mas à luz da *expertise* profissional, que julga a aplicabilidade da evidência diante de uma determinada situação, pondera a relação risco-benefício da sua aplicação e seleciona os pacientes que serão potencialmente beneficiados, integrando e equilibrando todos os fatores antes de recomendar uma linha de ação (HAYNES; DEVEREAUX; GUYATT, 2002; BASSLER et. al., 2008; MELO; DUARTE, 2014).

O desenvolvimento de ferramentas e/ou estratégias padronizadas contribuem para integrar a tomada de decisão clínica do profissional e equipe, 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 RNPT, 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-HATHLOL, K.; et. al. Early extubation failure in very low birth weight infants: Clinical outcomes and predictive factors. **J Neonatal-Perinatal Med**, v.10, n.2, p.163-169. 2017.
- AL-MANDARI, H.; et. al. International survey on periextubation practices in extremely preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 10, n. 5, p. F1–4. 2015.
- ANDRADE, L.B.; et.al. Spontaneous breathing trial evaluation in preterm newborns extubation. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 22, n. 2, p.159-165. 2010.
- ATTAR, M.A.; DONN, S.M. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. **Semin Neonatol**, v.7, p.353–360. 2002.
- BACCI, S.L.L.S.; et. al. Práticas de desmame da ventilação mecânica nas UTIs pediátricas e neonatais brasileiras: Weaning Survey-Brazil. **J BrasPneumol**, v. 46, n. 4, p.e20190005. 2020.
- BAISCH, S. D.; et al. Extubation failure in pediatric intensive care incidence and outcomes. **Pediatr Crit Care**, v. 6, n.3, p.312–328. 2005.
- BALSAN, M.J.; et. al. Measurements of pulmonary mechanics prior to the elective extubation of neonates. **Pediatr Pulmono**, v.9, p. 238–243. 1990.
- BASSLER, D.; et. al. Evidence-based practice targets the individual patient. Part 1: how clinicians can use study results to determine optimal individual care. **Evid Based Nurs**; v.11, n. 4, p. 103-104. 2008
- BELTEMPO, M.; et. al. Respiratory Management of Extremely Preterm Infants: An International Survey. **Neonatology**, v.114, n. 1, p. 28-36. 2018.
- BIEN, M.Y.; et al. Comparisons of predictive performance of breathing pattern variability measured during T-piece, automatic tube compensation, and pressure support ventilation for weaning intensive care unit patients from mechanical ventilation. **Crit Care Med**, v. 39, n. 10, p. 2253-2262. 2011.

BLENCOWE, H.; et. al. National, regional, and world wide estimates of low birth weight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. **Lancet Glob Health**, v.7, p.e849–60. 2019.

BURNS, K.E.A.; et. al. Trials directly comparing alternative spontaneous breathing trial techniques: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 21, n.127, p.1-11. 2017.

CAMINAL, P.; et. al: Variability analysis of the respiratory volume based on non-linear prediction methods. **Med Biol Eng Comput**, v.42, n.1, p.86-91. 2004.

CARVALHO, C.G.; SILVEIRA, R.C.; PROCIANOY, R.S. Lesão pulmonar induzida pela ventilação em recém-nascidos prematuros. **Rev Bras Ter Intensiva**, v.25, n. 4, p.319-326. 2013.

CHAVEZ, A.; dela CRUZ, R.; ZARITSKY, A. Spontaneous breathing trial predict successful extubation in infants and children. **Pediatr Crit Care Med**, v. 7, p. 324-328. 2006.

CHAWANPAIBOON, S.; et. al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modeling analysis. **Lancet Glob Health**, v.7, p.e37-46. 2019.

CHAWLA, S.; et. al. Role of spontaneous breathing trial in predicting successful extubation in premature infants. **Pediatr Pulmonol**, v.48, p.443-448. 2013.

CHAWLA, S.; et al. Markers of successful extubation in extremely preterm infants, and morbidity after failed extubation. **J Pediatr**, v. 189, p.113-119. 2017.

CHOI, Y.B.; et.al. Impact of Prolonged Mechanical Ventilation in Very Low Birth Weight Infants: Results From a National Cohort Study. **J Pediatr**, v. 194, p.34-39. 2018.

CORREA, L.S.; et al. Multi-parameter analysis of ECG and respiratory flow signals to identify success of patients on weaning trials. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2010, p. 6070-6073. 2010.

COSTA, A.C.O.; SCHETTINO, R.C.; FERREIRA, S.C. Fatores preditivos para falha de extubação e reintubação de recém-nascidos submetidos à ventilação pulmonar mecânica. **Rev. Bras. Ter. Intensive[online]**, v. 26, n.1, p.51-56. 2014.

DASSIOS, T.; KALTSOGIANNI, O.; GREENOUGH, A. Relaxation Rate of the Respiratory Muscles and Prediction of Extubation Outcome in Prematurely Born Infants. **Neonatology**, v.112, p. 251–257. 2017.

DAVIDSON, L.M.; BERKELHAMER, S.K. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. **J. Clin. Med**, v. 6, n.1, p. e4. 2017.

DAVIS, P.G.; HENDERSON-SMART, D.J. Extubation from low-rate intermittent positive airways pressure versus extubation after a trial of endotracheal continuous positive airways pressure in intubated preterm infants. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. CD001078. 2001.

DIMITRIOU, G.; et. al. Prediction of extubation outcome in preterm infants by composite extubation indices. **Pediatr Crit Care Med**, v. 12, p. e242-249. 2011.

DREYFUSS, D.; SAUMON, G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, n. 1, p. 294-323. 1998.

EICHENWALD, E.C.; STARK, A.R. Management and Outcomes of Very Low Birth Weight. **N Engl J Med**, v. 358, n.16, p.1700-1711. 2008.

ELY, E.W.; et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. **J Med**, v. 335, p.1864-1869. 1996.

ESTEBAN A.; et. al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. **N Engl J Med**, v.332, n. 6, p. 345-350. 1995.

ESTEBAN, A.; et. al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. **Am J Respir Crit Care Med**, v.156, p.459–465. 1997.

FANAROFF, A.A.; et. al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. **Am J Obstet Gynecol**, v. 196, n.2, p.147.e1-8. 2007.

FERGUSON, L.P.; et. al. A Spontaneous breathing trial with pressure support over-estimates readiness for extubation in children. **Pediatr Crit Care Med**, v. 12, n. 6, p. e330-335. 2011.

FERGUSON, K. N.; et al. Interventions to Improve Rates of Successful Extubation in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Pediatr**, v. 171, n. 2, p. 165-174. 2016.

GIACCONE, A.; et. al. Definitions of Extubation Success in Very Premature Infants: A Systematic Review. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.**, v.99, n.2, p.F124-F127. 2014.

GILLESPIE, L.M.; et. al. Usefulness of the minute ventilation test in predicting successful extubation in newborn infants: a randomized controlled trial. **J Perinatol**, v. 23, p. 205–207. 2003.

GONZAGA, A.D.; et. al. Tempo de ventilação mecânica e desenvolvimento de displasia broncopulmonar. **Rev. Assoc. Med. Bras. [online]**, v.53, n.1, p.64-67. 2007.

GUPTA, D.; et. al. A predictive model for extubation readiness in extremely preterm infants. **J Perinatol.**, v. 39, n. 12, p.1663-1669. 2019.

HALLMAN, M.; SAARELA, T.; ZIMMERMANN, L.J.I. Respiratory Distress Syndrome: Predisposing Factors, Pathophysiology, and Diagnosis. In: Buonocore G., Bracci R., Weindling M. (eds) *Neonatology*. Springer. 2018. Disponível em: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-29489-6_289. Acesso em: 08 de abril de 2020.

HATCH, L. D. et al. Endotracheal Intubation in Neonates: A Prospective Study of Adverse Safety Events in 162 Infants. **J Pediatr**, v. 168, p.62–66. 2016.

HAYDEN, S. R.; BROWN, M. D. Likelihood ratio: a powerful tool for incorporating the results of a diagnostic test into clinical decision making. **Ann Emerg Med**, v. 33, p. 575-80. 1999.

HAYNES, R.B.; DEVEREAUX, P.J.; GUYATT, G.H. Clinical Expertise in the Era of Evidence-Based Medicine and Patient Choice (editorial). **Vox Sang**, v. 83, suppl. 1, p. 383-386; 2002.

HERBERT, R. D.; et. al. Evidence-based practice: imperfect but necessary. **Physiotherapy Theory and Practice**, v.17, p. 201-211. 2001.

HEDSTROM, A.B.; et. al. Performance of the Silverman Andersen Respiratory Severity Score in predicting PCO₂ and respiratory support in newborns: a prospective cohort study. **J Perinatol.**, v. 38, n. 5, p. 505-511. 2018.

HERMETO, F.; et. al. Incidence and main risk factors associated with extubation failure in newborns with birthweight<1,250 grams. **J Pediatr (Rio J.)**, v. 85, n. 5, p. 397-402. 2009.

HUBBARD, R.M.; CHOUDHURY, K.M.; LIM, G. Treatment patterns and clinical outcomes in neonates diagnosed with respiratory distress syndrome in a low-income country: a report from Bangladesh. **Anesth Analg**, v. 5, n.126, p. 1684–1686. 2018.

KACZMAREK, J.; et. al. Variability of respiratory parameters and extubation readiness in ventilated neonates. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 98, p.F70–73. 2013.

KAMLIN, C.O.F.; DAVIS, P.G.; MORLEY, C.J. Predicting successful extubation of very low birthweight infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 91, p. F180–F183. 2006.

KAMLIN, C.O.F.; et. al. A trial of spontaneous breathing to determine the readiness for extubation in very low birth weight infants: a prospective evaluation. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 93, p. F305-306. 2008.

KHEMANI, R.G.; et. al. Pediatric extubation readiness tests should not use pressure support. **Intensive Care Med**, v. 42, p.1214–1222. 2016.

KONDURI, G.G.; et. al. Finally, A Tool to Address Extubation Anxiety! **J Perinatol**. v.39, n. 12, p. 1581-1583. 2019.

KUHLEN, R.; et. al. Breathing pattern and work load during automatic tube compensation, pressure support and T-piece trials in weaning patients. **Eur J Anaesthesiol**, v. 20, n. 1, p. 10-16. 2003.

JAESCHKE, R.; et. al. Users' Guides to the Medical Literature. III. How to Use an Article About a Diagnostic Test B. What Are the Results and Will They Help Me in Caring for My Patients? **JAMA**, v. 271, n. 9, p.703-707. 1994.

JANJINDAMAI, W.; PASEE, S.; THATRIMONTRICHAI, A. The Optimal Predictors of Readiness for Extubation in Low Birth Weight Infants. **J Med Assoc Thai**, v. 100, n. 4, p. 427-434. 2017.

JOBE, A. H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 163, n. 7, p.1723-1729, 2001

LADEIRA, M. T.; et. al. Pressure support versus T-tube for weaning from mechanical ventilation in adults. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 5, p. CD006056. 2014.

LAUGHON, M.M.; et. al. Prediction of Bronchopulmonary dysplasia by post natal age in extremely premature infants. **Am J Respir Crit Care Med**, v.183, n.12, p.1715–1722. 2011.

LAWN, J.E.; et. al. **Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth**. 2012. Geneva: World Health Organization.

LEEFLANG, M.M.; et. al. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. **Ann Intern Med**, v. 149, n. 12, p. 889-897. 2008.

LOIK, P.S. The Spontaneous Breathing Trial: Separating Fact From Fiction (editorial). **Respiratory Care**, v.60, n.2, p. 306. 2015.

MAIA, L.T.S.; SOUZA, W.V.; MENDES, A.D.C.G. Individual and contextual determinants of infant mortality in Brazilian state capitals: a multilevel approach. **Cad Saude Publica**, v.36, n.2, p.e00057519. 2020.

MANLEY, B.J.; et. al. Extubating extremely preterm infants: predictors of success and outcomes following failure. **J Pediatr**, v. 173, p. 45-49. 2016.

MANLEY, B. J.; DAVIS, P. G. Solving the extubation equation: successfully weaning infants born extremely preterm from mechanical ventilation. **J Pediatr**, p.17-18. 2017.

MCINNES, M.D.F.; et.al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. **JAMA**, v.319, n.4, p.388-396. 2018.

MELO, T.A.; DUARTE, A.C.M. Prática Baseada em Evidências: conceitos-chaves e aplicabilidade em fisioterapia respiratória. Atuação do fisioterapeuta centrada na segurança do paciente crítico. In: Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva; MARTINS, J.A.; REIS, L. F. F., ANDRADE, F. M. D., organizadores. PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia em Terapia Intensiva Adulto: Ciclo 5. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2014, p. 100-152.

OUELLETTE, D.R.; et. al. 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**, v.151, n.1, p.166-180. 2017.

PERREN, A.; et. al. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. **Intensive Care Med**, v. 28, p. 1058–1063. 2002.

POETS, C.F.; LORENZ, L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 103, n.3, p. F285-F291. 2018.

ROBLES-RUBIO, C.A.; et. al. Automated analysis of respiratory behavior in extremely preterm infants and extubation readiness. **Pediatr Pulmonol**, v. 50, n. 5, p. 479-486. 2015.

ROBBINS, M.; et. al. Early extubation attempts reduce length of stay in extremely preterm infants even if re-intubation is necessary. **J Neonatal Perinatal Med**, v. 8, n. 2, p. 91-97. 2015.

SACKETT, D. L.; et. al. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**; v. 312, p.71; 1996.

SANT'ANNA, G.M.; KESZLER, M. Weaning infants from mechanical ventilation. **Clin Perinatol**, v.39, n. 3, p. 543-562. 2012.

SANT'ANNA, G.; KESZLER, M. Weaning from Mechanical Ventilation. In: GOLDSMITH, M.D.; et al. Assisted ventilation of the neonate : an evidence-based approach to newborn respiratory care. 6 ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017, p. 243-250.

SHALISH, W. et al. When and how to extubate premature infants from mechanical ventilation. **Curr Pediatr Rep**, v. 2, p.18–25, 2014.

SHALISH, W.; et. al. Patterns of reintubation in extremely preterm infants: a longitudinal cohort study. **Pediatr Res**, v. 83, n. 5, p. 969-975. 2018.

SHALISH, W.; et. al. The Impact of Time Interval between Extubation and Reintubation on Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. **J Pediatr**, v.205, p.70-76. 2019a.

SHALISH, W.; et. al. Predictors of extubation readiness in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v.104, n. 1, p. F89-97. 2019b.

SHALISH, W.; et. al. Assessment of Extubation Readiness Using Spontaneous Breathing Trials in Extremely Preterm Neonates. **JAMA Pediatr**, v. 174, n. 2, p. 178-185. 2020.

SMITH, J.; et. al. Compliance of the respiratory system as a predictor for successful extubation in very-low-birthweight infants recovering from respiratory distress syndrome. **S Afr Med J.**, v. 89, n. 10, p. 1097-1102. 1999.

SPASOJEVIC, S.; DORONJSKI, A. Risk factors associated with failure of extubation in very-low-birth-weight newborns. **J Matern Fetal Neonatal Med.**, v. 31, n. 3, p. 300-304. 2018.

STOLL, B.J.; et. al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. **JAMA**, v.314, n.10, p.1039-1051. 2015.

SZYMANKIEWICZ, M.; VIDYASAGAR, D.; GADZINOWSKI, J. Predictors of successful extubation of preterm low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. **Pediatr Crit Care Med**, v. 6, p. 44-49. 2005.

TUME, L.N.; et. al. Mechanical Ventilation, Weaning Practices, and Decision Making in European PICUs. **Pediatr Crit Care Med**, v. 18, n. 4, p. e182-e188. 2017.

VELOSO, F.C.S.; et. al. Analysis of neonatal mortality risk factors in Brazil: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **J Pediatr (Rio J)**, v.95, n. 5, p. 519-530. 2019.

VENESS-MEEHAN, K.A.; RICHTER, S.; DAVIS, J.M. Pulmonary function testing prior to extubation in infants with respiratory distress syndrome. **Pediatr Pulmonol**, v. 9, p. 2-6. 1990.

VENKATARAMAN, S.T.; KHAN, N.; BROWN, A. Validation of predictors of extubation success and failure in mechanically ventilated infants and children. **Crit Care Med**, v. 28, n. 8, p. 2991-2996. 2000.

VENKATESH, V. et al. Endotracheal intubation in a neonatal population remains associated with a high risk of adverse events. **Eur J Pediatr**, v. 170, n.2, p.223–227, 2011.

VENTO, G.; et al. Spontaneous minute ventilation is a predictor of extubation failure in extremely-low-birth-weight infants. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 15, p. 147–154. 2004.

VLIEGENTHART, R.J.S.; et. al. Duration of mechanical ventilation and neurodevelopment in preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.**, v.104, n. 6, p.F631-F635. 2019.

WALSH, M.C.; et. al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopment outcomes. **J Pediatr**, v. 146, p. 798-804. 2005.

WILSON, B.J. Jr.; et. al. Spontaneous minute ventilation predicts readiness for extubation in mechanically ventilated preterm infants. **J Perinatol**, v. 18, p. 436–439. 1998.

WHITING, P.F.; et. al. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **BMC Med Res Methodol**, v.6, p.9. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Survive and thrive: transforming care for every small and sick newborn. **Geneva: World Health Organization**; 2019.

ZHANG, Q.; et. al. Application of NT-pro BNP in ventilator weaning for preterm infants with RDS. **Pediatr Pulmonol**, v. 49, n. 8, p. 757-763. 2014.

ZEIN, H.; et. al. Ventilator Weaning and Spontaneous Breathing Trials; an Educational Review. **Emergency**, v.4, n. 2, p. 65-71. 2016.

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA COMO PREDITOR DE SUCESSO NA EXTUBAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS
EXTREMOS: COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS
Prof. Me. Raphaela Farias Teixeira

Instrumento de coleta de dados

Sujeito nº: _____ Nº prontuário: _____
Data da Avaliação: ___/___/___

A) Dados da Criança

1 Sexo: 1. Fem () 2. Masc () **2 DN:** ___/___/___ **3 IG ao nascer:** ___ sem ___ dias
4 Gemelar: 1 () Sim 2 () Não
5 Peso ao nascer: ___ kg **6 Estatura ao nascer:** ___ cm **7 Perímetro cefálico ao nascer:** ___ cm
8 Apgar: 1ºmin: ___ 5ºmin: ___ 10ºmin: ___ () NI

B) Dados da mãe

1 Idade: ___ anos () NI **5 Núm de gestações partos abortos** () NI
2 Escolaridade (considerar o maior nível completo): 1 [] 1 a 3 anos 2 [] 4 a 7 anos 3 [] 8 a 11 anos
4 [] >11 anos 5 [] nenhuma [] NI
3 Estado civil: 1 [] Solteira 2 [] Casada 3 [] Viúva 4 [] Divorciada 5 [] União estável [] NI
4 Ocupação: _____ () NI

C) História Gestacional

1 Número de consultas de pré-natal: 1 [] nenhuma 2 [] 1 a 3 3 [] 4 a 6 4 [] 7 ou mais [] NI
2 Complicações maternas: 1 () ITU 2 () TORCHS 3 () insuficiência placentária 3 () DHEG 4 () oligodrâmnio 5 () Diabetes 6 () Coriâmnionite 7 () outra: _____ () não () NI
3 Uso de corticóide? 1 () SIM 0 () NÃO 999 () NI **quantas doses?** ___ 888 () NA 99 () NI
4 Tipo de parto: 1 () vaginal 2 () cesárea
5 Intercorrências no parto? 1 () hipóxia perinatal 2 () tocotraumatismo 3 () Não () NI 4 () outras _____

D) Assistência

1 Uso de surfactante: 1 () sim 2 () não () NI
2 Intubação em sala de parto: 1 () sim 2 () não () NI **Modalidade ventilatória inicial:** 1 () VMI
2 () VNI 3 () CPAP 4 () HOO **3 Início da VMI:** ___ hrs ___ dias () ao nascimento
4 Complicações relacionadas à VMI: 1 () pneumonia 2 () enfisema pulmonar intersticial 3 () síndrome do escape de ar torácico 4 () broncodisplasia 5 () Não
5 Tempo total (horas): _____

VM: ___ VNI: ___ CPAP: ___ HOOD: ___

6 Outras complicações: 1 () hemorragia intraventricular 2 () PCA 3 () enterocolite necrotizante
4 () infecção 5 () traqueostomia 6 () PCR 7 () outras: _____
7 Tempo de permanência hospitalar (h/d) _____

UTI: ___ UCI: ___ Canguru: ___ Alcon: ___ Total: ___ 8 Desfecho: 1 () óbito 2 () alta
9 Troca TOT: 1 rolha () quantas vezes? ___ 2 perda da fixação () quantas vezes? ___ 3 () Não

E) Extubação

1 Primeira ext: 1 () Programada 2 () não programada **2 IGC:** ___ sem ___ dias **3 Peso atual:** ___
4 Uso de drogas antes da extubação: _____
5 Uso de drogas após a extubação: _____
6 VNI: PIP ___ PEEP ___ FIO2: ___ FR ___ Ti: ___ V ___
7 Reintubação: 1 () SIM 2 () NÃO **8 Tempo para reintubação:** ___ hrs ___ dias
9 Motivo da falha: 1 () apneia 2 () hipoxemia 3 () aumento do esf resp 4 () acidose resp 5 () obstrução de VAS 6 () edema de glote 7 () outra _____ () NA () NI

TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA COMO PREDITOR DE SUCESSO NA EXTUBAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS EXTREMOS: COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS
Prof. Me. Raphaela Farias Teixeira

Roteiro TRE

Sujeito n°: ____ Nome da mãe: _____ N° Prontuário: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Peso no dia da extubação: ____g

1. () GC 2. () GT1 – 5 min 3. () GT2 – 10 min

Modo ventilatório CPAP, PEEP 5cmH₂O, Fluxo de 10L/min, FiO₂ de 30%

Itens a serem observados

Parâmetros	Antes do TRE	Durante o TRE		
		3 min	5 min	10 min
FC				
FR				
SpO ₂				
Sinais de desconforto respiratório (BSA)	RIS			
	RII			
	RX			
	BAN			
	GE			
	Total			

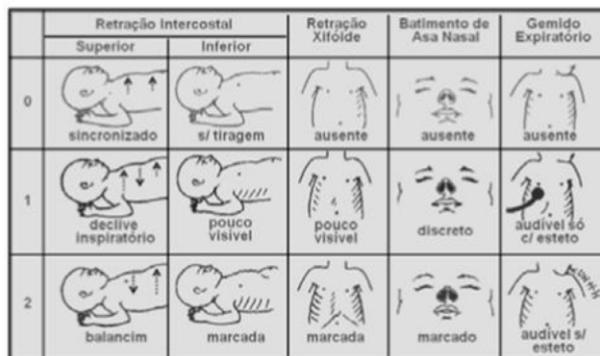


Figura 1 – Boletim de Silverman-Andersen¹

0: ausência de desconforto respiratório
1-5: desconforto respiratório leve
6-10: desconforto respiratório importante

() Sucesso () Falha em quanto tempo? ____min

Crítérios para interrupção do TRE

- FC < 100bpm por mais de 15 seg
- SpO₂ < 85% por mais de 15 seg
- BSA > 5

Parâmetros ventilatórios

Marca respirador:

Modo:

PIP =

PEEP =

FR =

V =

Ti =

FiO₂ =

PS =

PmVa:

Nº TOT:

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1 de 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

(Em 2 vias, firmado por cada participante voluntário(a) da pesquisa e pelo responsável)

"O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa"

O(a) seu(sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário (a) do estudo "Teste de Respiração Espontânea como preditor de sucesso na extubação em recém-nascidos pré-termos extremos: comparação entre dois protocolos" que será realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) da Maternidade Escola Santa Mônica (MESM) e Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes (HUPAA). Recebi da Dra Raphaela Farias Teixeira, Fisioterapeuta, Doutoranda em Ciências da Saúde pela UFS, Docente do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário CESMAC e fisioterapeuta da MESM, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

Este estudo se destina avaliar a validade de dois protocolos do teste de respiração espontânea (TRÉ) como preditor de sucesso na extubação de recém nascidos pré-termos extremos; considerando que a importância deste estudo é avaliar se a realização de um teste simples, que simula a respiração espontânea do bebê, ajuda na tomada de decisão do melhor momento para retirar o bebê da ventilação mecânica, evitando que ele retorne a este modo ventilatório e prevenindo diversas complicações; que os resultados que se desejam alcançar são: estabelecer melhores critérios para definir o momento ideal de retirar o bebê da ventilação mecânica, evitando diversas complicações pulmonares e neurológicas e favorecendo um melhor desenvolvimento do recém-nascido prematuro; tendo início planejado para começar em março de 2018 e terminar em dezembro de 2019.

O(a) seu(sua) filho (a) participará do estudo da seguinte maneira: quando a equipe médica definir que o seu bebê está pronto para ser extubado (retirado da ventilação mecânica), será realizado um sorteio e ele poderá fazer parte de um dos três grupos de pesquisa. No primeiro grupo, não será realizado nenhum teste, e seu bebê será retirado da ventilação mecânica pela fisioterapeuta responsável, seguindo a rotina do serviço. No segundo grupo, será realizado um teste, antes da extubação, que consiste em deixar seu bebê respirando com parâmetros basais (mínimos) no respirador como se ele estivesse respirando sem auxílio da ventilação mecânica, por 5 minutos, e depois de 30 minutos ele será extubado, seguindo a rotina do serviço. No terceiro grupo, será realizado esse mesmo teste por 10 minutos, e depois de 30 minutos ele será extubado, seguindo a rotina do serviço. Esse teste se propõe a avaliar se o seu filho está realmente "pronto" para ser extubado. Durante a realização do teste, será avaliado o esforço respiratório do bebê, a frequência cardíaca, frequência respiratória e o nível de oxigenação sanguínea, para avaliar se ele passa ou não no teste. Depois da extubação, seu bebê será acompanhado pelas pesquisadoras até a alta hospitalar.

O (a) Senhor (a) participará do estudo da seguinte maneira: respondendo a um formulário com algumas perguntas sobre as variáveis maternas como idade, escolaridade, renda da família, tipo de parto, número de consultas de pré-natal, complicações na gravidez. E pode não responder a alguma pergunta do questionário, caso assim deseje.

Outras informações sobre variáveis biológicas e clínicas do seu filho como sexo, idade gestacional ao nascer, idade gestacional corrigida no dia da avaliação, peso ao nascer, peso no dia da avaliação, escore de Apgar no primeiro e no quinto minuto, drogas utilizadas antes e após a extubação, uso de surfactante, tempo total de ventilação mecânica invasiva, mortalidade, tempo de internamento na UTI e UCI, incidência de complicações relacionadas à VMI, outras complicações, eventos adversos: nº de crianças que precisaram ser reintubadas em menos de 24h, extubação não-programada, necessidade de traqueostomia, tempo de uso e modalidade de ventilação não-invasiva após a extubação, motivo da falha na extubação, serão coletadas do prontuário dele.

Sabendo que os possíveis riscos à saúde física e mental do seu bebê são: quebra de confidencialidade sobre os dados dos indivíduos da pesquisa (ou seja, que os dados referentes ao seu bebê sejam expostos e ele seja identificado), perda de tempo com a participação do estudo, alteração do estado hemodinâmico da criança durante a realização do teste (alteração da frequência cardíaca, frequência respiratória, oxigenação do sangue) e falha na extubação com necessidade de reintubação. Serão minimizados da seguinte forma: manutenção de todos os dados pessoais dos voluntários com acesso apenas ao grupo da pesquisa (ficando os mesmos armazenados em pastas e em computador com senha de acesso, para evitar a perda das informações colhidas, garantindo que sua manipulação seja exclusiva dos pesquisadores); não divulgação de nomes, ou qualquer outra informação que identifique os participantes; destruição dos questionários preenchidos, após analisados; explicação de todos os passos metodológicos da pesquisa antes da assinatura deste documento e explicação dos objetivos, procedimentos e resultados esperados da pesquisa; imediato retorno aos parâmetros e modo ventilatório anterior ao teste, caso o bebê não passe no teste bem como adequada monitorização por toda equipe da UTIN; e triagem para extubação apenas das crianças que atingirem os critérios clínicos elegíveis para tal, como rotineiramente é feito nas UTINs.

Poderão ser incluídos como voluntários recém-nascidos prematuros, de ambos os sexos com peso ao nascimento menor que 1500g, diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Precoce, que estejam em ventilação mecânica por mais de 24h e serão submetidos à primeira extubação. Não poderão ser incluídos os recém-nascidos que apresentem alguma disfunção cardíaca ou neurológica, síndrome genética, aqueles que forem extubados diretamente para o Hood ou que tiverem uma extubação não-programada; porque essas condições podem mascarar os resultados do teste que será realizado, influenciando os resultados da pesquisa. Mas esse constrangimento poderá ser minimizado pelo fato de que nenhum bebê ficará sem assistência, seja fisioterapêutica ou da equipe de UTIN.

Os benefícios desta pesquisa serão: favorecer um melhor manejo clínico de uma etapa crucial na vida dos bebês prematuros, que é a retirada da ventilação mecânica, minimizando as taxas de insucesso e a incidência de complicações associadas tanto ao tempo prolongado de ventilação mecânica quanto à necessidade de reintubação, e contribuindo, pois, para um melhor planejamento das ações em saúde, em busca da melhoria do desenvolvimento dos recém-nascidos e, conseqüentemente, da qualidade de vida dessa população. Por isso, estamos avaliando a eficácia, e a melhor forma de realizar,

TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA COMO PREDITOR DE SUCESSO NA EXTUBAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO
EXTREMOS: COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS

Prof. Me. Raphaela Farias Teixeira



um teste que ajude a definir o momento ideal para retirar os bebês da ventilação mecânica. E como estratégia para alcançar esses benefícios, iremos avaliar dois protocolos diferentes, construídos baseados no conhecimento científico disponível, de um teste simples, de baixo risco e baixo custo, que já é comprovadamente eficaz na população adulta; os resultados finais deste estudo serão enviados para publicação em revista científica indexada e serão compartilhados com as mães e grupos de neonatologia/fisioterapia pediátrica nas redes sociais, para ampla divulgação e conhecimento da comunidade científica e sociedade em geral. Será realizada também, a partir dos resultados obtidos, uma revisão e adequação dos protocolos de desmame e extubação utilizados na UTI Neonatal da Maternidade Escola Santa Mônica, com os profissionais médicos e fisioterapeutas, de forma a contribuir diretamente para uma melhor assistência aos bebês atendidos na unidade.

Durante todo o estudo, a qualquer momento que se faça necessário, antes ou durante a realização da pesquisa, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo; os pesquisadores estarão sempre a disposição para esclarecer quaisquer dúvidas que o (a) Senhor (a) venha a ter.

A qualquer momento, o (a) Senhor (a) poderá recusar que seu (sua) filho (a) continue participando do estudo e, retirar o seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo. As informações conseguidas através da participação do seu filho não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo. A divulgação dos resultados será realizada entre profissionais e no meio científico pertinente, sem identificar os participantes.

O (a) Senhor (a) deverá ser ressarcido (a) por qualquer despesa que venha a ter com a participação do seu filho nesse estudo e, também, indenizado por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que, para estas despesas é garantida a existência de recursos.

O (a) Senhor (a) tendo compreendido o que lhe foi informado sobre a participação voluntária do seu filho no estudo "TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA COMO PREDITOR DE SUCESSO NA EXTUBAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS EXTREMOS: COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS", consciente dos seus direitos, das suas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que terá com esta participação, concordará que ele participe da pesquisa mediante a sua assinatura deste Termo de Consentimento.

Ciente, _____, responsável por
 _____ DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA
 ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço do(a) participante voluntário(a):

Residência: (rua)..... Bloco:
 Nº:, complemento: Bairro:
 Cidade: CEP: Telefone:
 Ponto de referência:

Nome e Endereço do Pesquisador Responsável: Raphaela Farias Teixeira. Fisioterapeuta, Mestre em Ensino na Saúde pela Faculdade de Medicina (FAMED/UFAL), Especialista em Fisioterapia Pediátrica pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Docente do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário CESMAC e Fisioterapeuta da MESM. Residente à Rua Vinícius de Moraes, nº 611, Jatiúca – Maceió/AL. CEP 57036-330, Telefone: (82) 99980-3853. Email: fraphaelafarias@hotmail.com.

Instituição: Centro Universitário Cesmac. Rua Cônego Machado, 918, Farol CEP: 57051-160, Maceió, Alagoas. Telefone: (82) 3215.5000.

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa e Ensino (COEPE), pertencente ao Centro Universitário Cesmac: Rua Cônego Machado, 918. Farol, CEP.: 57021-060. Telefone: 3215-5062. Correio eletrônico: coepe.cesmac@cesmac.edu.br Horário de funcionamento: diariamente no horário de 12 às 22 horas.

Maceió, _____ de _____ de 2018.

 Assinatura ou impressão datiloscópica
 do(a) voluntário(a) ou responsável legal



 Assinatura do responsável pelo estudo

TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA COMO PREDITOR DE SUCESSO NA EXTUBAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS
 EXTREMOS: COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS
 Prof. Me. Raphaela Farias Teixeira



APÊNDICE C – CARTA DE ACEITE DO ARTIGO 1 NA REVISTA RESPIRATORY CARE

04/07/2020

Email – Raphaela Farias Teixeira – Outlook

The screenshot shows an Outlook email window. The top bar includes a search field with the text 'Pesquisar' and several icons. Below the search bar is a menu with options: 'Nova mensagem', 'Responder', 'Excluir', 'Arquivar', 'Lixo Eletrônico', 'Limpar', and 'Mover para'. The left sidebar shows a list of folders: 'Favoritos', 'Itens Enviados', 'Rascunhos' (9), 'Adicionar aos fa...', 'Pastas', 'Caixa de E...' (659), 'Lixo Eletrôni...' (92), 'Rascunhos' (9), 'Itens Enviados', 'Itens Excluíd...' (22), 'Arquivo Morto', 'Anotações' (4), 'Caixa de saída_0', 'Conversation H...', 'Enviados', 'esocial', and 'Lixeira'. The main content area displays an email with the subject 'FW: Respiratory Care - Decision on Manuscript ID RC-07928.R2'. The email body contains the following text:

Você encaminhou esta mensagem em Qui, 04/06/2020 09:37

Respiratory Care <onbehalf@manuscriptcentral.com>
 Qua, 03/06/2020 18:15
Para: Você
Cc: sara.moore@aacr.org; branson@aacr.org; gail.drescher@aacr.org

03-Jun-2020

Dear Prof. Teixeira:

Thank you for revising and resubmitting your manuscript entitled "Spontaneous Breathing Trial in preterm infants. A systematic review and meta-analysis." I am satisfied with the changes, and am therefore pleased to accept it for publication in Respiratory Care.

Your paper will be scheduled for the next available issue of the Journal. We try to publish papers as soon as possible after they are accepted, but in some cases we experience a backlog of 6 to 9 months between acceptance and publication. You will receive page proof prior to final publication.

In the meantime, your paper will be uploaded as an Epub (paper in press) and will appear in PubMed.

Please note that by this email notifying you that we have accepted your paper, copyright is automatically transferred to Daedalus Enterprises.

Richard D Branson MSc RRT FAARC
 Editor in Chief
 RESPIRATORY CARE

Reviewer(s)' Comments to Author:

[Responder](#) | [Responder a todos](#) | [Encaminhar](#)

APÊNDICE D – SUBMISSÃO DO ARTIGO 2 À REVISTA RESPIRATORY CARE

21/08/2020

Email – Raphaela Farias Teixeira – Outlook

The screenshot shows an Outlook email client interface. The top bar is dark red with a search box labeled 'Pesquisar' and various utility icons. Below the top bar is a navigation menu with options like 'Nova mensagem', 'Responder', 'Excluir', 'Arquivar', 'Lixo Eletrônico', 'Limpar', and 'Mover para'. The left sidebar contains a list of folders including 'Favoritos', 'Itens Enviados', 'Rascunhos', 'Pastas', and 'Caixa de E... 903'. The main content area displays an email from 'Respiratory Care <onbehalf@manuscriptcentral.com>' dated 'Ter, 04/08/2020 03:58'. The email subject is 'Respiratory Care - Manuscript ID RC-08403'. The body of the email contains the following text:

Dear author:

This is to confirm your paper "Spontaneous Breathing Trial with 5 and 10 minutes in Very Low Birth Weight Infants: randomized controlled trial" has been received by Respiratory Care.

Before your manuscript can be eligible for the peer review process, each author must complete our submission form using this link:

https://mc.manuscriptcentral.com/rcare?URL_MASK=4ca840d5c43e438a997ba31c663e1099

Or, each author may log in to the Author Center to complete the form <https://mc.manuscriptcentral.com/rcare> Click 'Submitted Manuscripts' on the left, and then 'Submission Form' at the bottom right.

Be sure to include the manuscript ID in all correspondence. If there are any changes to your contact information, please log in to Manuscript Central <https://mc.manuscriptcentral.com/rcare> and edit your account.

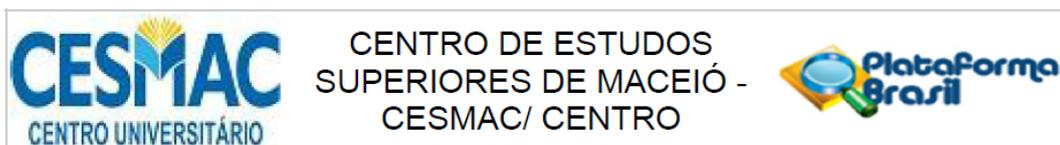
Thank you for submitting your paper to Respiratory Care.

Sincerely,

Sara Moore
Assistant Editor
Respiratory Care
sara.moore@aacr.org

At the bottom of the email, there are two buttons: 'Responder' and 'Encaminhar'.

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA COMO PREDITOR DE SUCESSO NA EXTUBAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS EXTREMOS: COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS.

Pesquisador: Raphaela Farias Teixeira

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 83960117.7.0000.0039

Instituição Proponente: Centro de Estudos Superiores de Maceió - CESMAC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.711.446

Apresentação do Projeto:

O tempo prolongado de ventilação mecânica (VM) em recém-nascidos prematuros extremos (RNPE) está correlacionado com diversas complicações, implicando em esforços cada vez maiores para limitar sua duração. No entanto, estabelecer o momento ideal da retirada da VM ainda é um desafio e um número significativo de bebês precisam ser reintubados, uma intervenção que também está associada a aumento das morbidades. Uma variedade de estratégias têm sido propostas para estabelecer esse momento, minimizando o tempo de VM e maximizando as chances de sucesso, entre elas o Teste de Respiração Espontânea (TRE). Trata-se de um estudo observacional prospectivo onde se pretende investigar a acurácia de dois protocolos de TER em prever o sucesso na extubação de recém nascidos pré-termos internados em uma Maternidade Escola referência no estado de Alagoas. A amostragem será por conveniência, sendo selecionados os bebês admitidos na UTIN que atendam aos critérios de inclusão e de exclusão. A amostra será randomizada e alocada entre os três grupos: grupo controle (GC), grupo teste 1 (GT1) e grupo teste 2 (GT2). A randomização será realizada por meio de planilha elaborada no software Microsoft Excel 2007®, impressa e alocada em envelopes opacos lacrados, os quais serão sorteados pelas mães dos voluntários do estudo. A alocação dos voluntários de acordo com os grupos a serem pesquisados será realizada por outro pesquisador, que não o avaliador, a fim de que este seja mantido cego em relação a qual grupo o voluntário faz parte. O tamanho da amostra foi

Endereço: Rua Cônego Machado nº 917

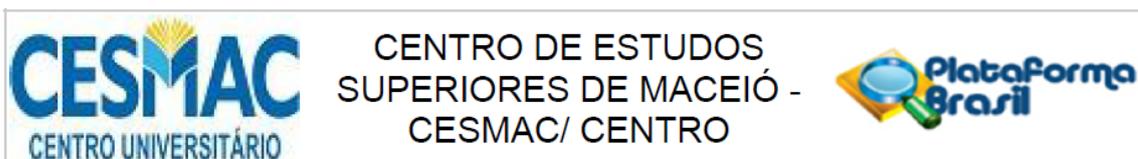
Bairro: Farol

CEP: 57.051-160

UF: AL **Município:** MACEIO

Telefone: (82)3215-5062

E-mail: coepe.cesmac@cesmac.edu.br



Continuação do Parecer: 2.711.446

estabelecido em 90

bebês (30 em cada grupo), usando-se como referência os estudos publicados sobre essa temática que usam amostras com tamanhos semelhantes. Inicialmente será realizada uma triagem dos bebês, verificando os critérios de inclusão e de exclusão da pesquisa, solicitando-se, por conseguinte, autorização das mães para inclusão na pesquisa. Após a assinatura do TCLE, a equipe será informada e a incubadora do bebê identificada como possível sujeito de pesquisa. As mães (ou responsável) serão abordadas na UTI Neonatal e levadas para sala da coordenação de fisioterapia, em local reservado, onde serão oferecidas todas as informações necessárias quanto à realização do estudo em todas as suas etapas e será entregue o TCLE para apreciação e coleta da assinatura. Os bebês serão incluídos na pesquisa assim que atingirem os critérios elegíveis para extubação, considerados como “padrão ouro” para definir o momento ideal da extubação, e definidos pela equipe médica, baseado em evidências científicas. Os bebês que atingirem os critérios elegíveis para extubação serão randomizados em três grupos: grupo controle, grupo teste 1 e grupo teste 2. No grupo controle, o bebê que atingir os critérios clínicos para extubação será extubado e logo após colocado em VNI. Serão incluídos na amostra recém-nascidos pré-termos de ambos os sexos com peso ao nascimento menor que 1250g, diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Precoce, que estejam em ventilação mecânica por mais de 24h e serão submetidos à primeira extubação. Serão excluídos da amostra os recém-nascidos que apresentem alguma disfunção cardíaca ou neurológica, síndrome genética, aqueles que forem extubados diretamente para o hood, que tiverem uma extubação não-programada ou que morrerem antes da extubação. A pesquisa poderá ser interrompida caso as mães não concordem com a execução da mesma no local indicado. Como também, a pesquisa poderá ser interrompida caso se perceba algum risco ou danos à saúde dos sujeitos participante da pesquisa, na possibilidade de mais de 50% dos sujeitos desistirem do consentimento de participação ou o local de pesquisa e/ou o CEP considerarem abusiva a coleta de dados e solicitarem a sua suspensão.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Verificar a validade de dois protocolos do teste de respiração espontânea (TRE) como preditor de sucesso na extubação de recém nascidos pré-termos extremos.

Objetivos Específicos

-Avaliar a validade do TRE realizado com o modo ventilatório CPAP durante 5 minutos como

Endereço: Rua Cônego Machado nº 917

Bairro: Farol

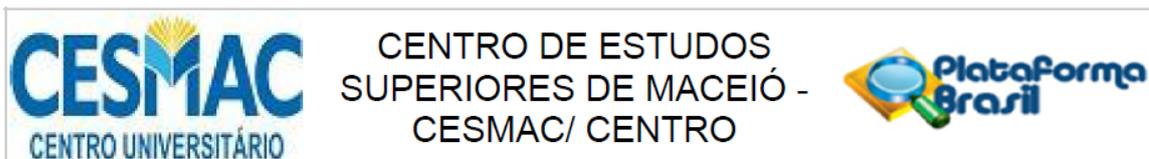
UF: AL

Município: MACEIO

CEP: 57.051-160

Telefone: (82)3215-5062

E-mail: coepe.cesmac@cesmac.edu.br



Continuação do Parecer: 2.711.446

- preditor de sucesso na extubação de recém nascidos pré-termos;
- Avaliar a validade do TRE realizado com o modo ventilatório CPAP durante 10 minutos como preditor de sucesso na extubação de recém nascidos pré-termos;
 - Comparar os protocolos entre si e verificar qual o mais acurado em predizer o sucesso na extubação de recém nascidos pré-termos;
 - Correlacionar a taxa de sucesso na extubação com a incidência de complicações e o tempo de internação.
 - Avaliar quais os fatores de risco estão associados à falha/sucesso na extubação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os possíveis riscos previsíveis relacionados a esta pesquisa são: a) quebra de sigilo sobre os dados dos indivíduos, no entanto, comprometemo-nos a manter todos os dados pessoais com acesso apenas aos pesquisadores envolvidos; b) perda de tempo com a participação do estudo, minimizado pela explicação de todos os passos metodológicos antes da assinatura do TCLE e explicação dos objetivos da pesquisa; c) alteração do estado hemodinâmico da criança durante a realização do teste, minimizado pelo imediato retorno aos parâmetros e modo ventilatório anterior ao teste, bem como adequada monitorização por toda equipe da UTIN; e d) falha na extubação com necessidade de reintubação, minimizada pelo fato de que só serão extubadas as crianças que atingirem os critérios clínicos elegíveis para tal, como rotineiramente é feito nas UTINs.

BENEFÍCIOS

Essa pesquisa poderá trazer benefícios uma vez que, diante da escassez de evidências científicas sobre o TRE na população de neonatos, a construção de novos saberes sobre acurados que ajudem a definir o momento ideal para retirar os bebês da VM contribuirá para minimizar as taxas de insucesso e a incidência de complicações associadas tanto ao tempo prolongado de VM quanto a necessidade de reintubação. Buscar-se-á, pois, favorecer um melhor manejo clínico de uma etapa crucial na vida dos bebês prematuros, tão susceptíveis a complicações pulmonares e neurológicas, favorecendo um melhor desenvolvimento e qualidade de vida. Os resultados finais deste estudo serão enviados para publicação em revista científica indexada e serão compartilhados com as mães e grupos de neonatologia/ fisioterapia pediátrica nas redes sociais, para ampla divulgação e conhecimento da comunidade científica e sociedade em geral. Será realizada também, a partir dos resultados obtidos, uma revisão e adequação dos protocolos de

Endereço: Rua Cônego Machado nº 917

Bairro: Farol

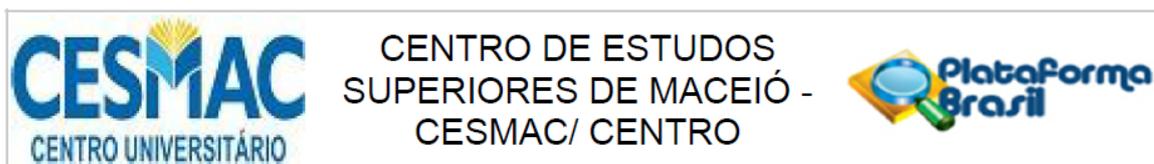
UF: AL

Município: MACEIO

CEP: 57.051-160

Telefone: (82)3215-5062

E-mail: coepe.cesmac@cesmac.edu.br



Continuação do Parecer: 2.711.446

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo se encontra de acordo com a Resolução 466/12.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem óbices éticos.

Recomendações:

Sem óbices éticos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO PARA PESQUISA CLÍNICA - PENDÊNCIA ATENDIDA

1) Incluir nova autorização de anuência da Maternidade escola Santa Mônica, visto que a pesquisa não foi iniciada no período previsto, e no documento anexado, restringe o período de pesquisa e coleta de dados na maternidade apenas no mês de janeiro de 2018, o que impossibilita a aprovação pleiteada nesta emenda.

INCLUSÃO DE NOVOS PESQUISADORES - PENDÊNCIA ATENDIDA.

2) Incluir todos os novos pesquisadores na Plataforma Brasil.

- Quanto a alteração no tipo de estudo DE OBSERVACIONAL PROSPECTIVO para CLÍNICO, fica aprovado, mediante o atendimento do item 1 deste documento. PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Ilmo. (a) Pesquisador (a) Raphaela Farias Teixeira, lembre-se que, segundo a Res. CNS 466/12:

O Sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber cópia do TCLE, na íntegra, por ele assinado, a não ser em estudo com autorização de declínio;

V.S^a. deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o

Endereço: Rua Cônego Machado nº 917

Bairro: Farol

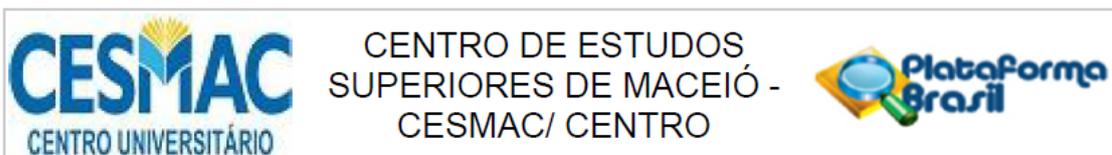
CEP: 57.051-160

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3215-5062

E-mail: coepe.cesmac@cesmac.edu.br



Continuação do Parecer: 2.711.446

estudo somente após análise das razões da descontinuidade por este CEP, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata;

O CEP deve ser imediatamente informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas a evento adverso ocorrido e enviar notificação a este CEP e, em casos pertinentes, à ANVISA;

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial;

O cronograma previsto para a pesquisa será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP, conforme Carta Circular nº. 061/2012/CONEP/CNS/GB/MS (Brasília-DF, 04 de maio de 2012).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1155436_E2.pdf	09/06/2018 21:06:13		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMODEAUTORIZACAO_TRE.pdf	15/05/2018 19:44:48	Ivanilde Miciele da Silva Santos	Aceito
Outros	emenda2204.docx	22/04/2018 12:04:26	Raphaela Farias Teixeira	Aceito
Outros	cartaresposta140318.docx	14/03/2018 23:56:44	Raphaela Farias Teixeira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	novoTCLE140318.docx	14/03/2018 23:56:20	Raphaela Farias Teixeira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoTRE0102.docx	05/02/2018 12:16:45	Raphaela Farias Teixeira	Aceito

Endereço: Rua Cônego Machado nº 917

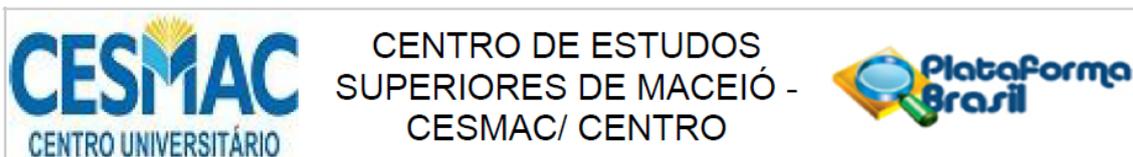
Bairro: Farol

CEP: 57.051-160

UF: AL **Município:** MACEIO

Telefone: (82)3215-5062

E-mail: coepe.cesmac@cesmac.edu.br



Continuação do Parecer: 2.711.446

Outros	instrumento.pdf	05/02/2018 12:16:26	Raphaela Farias Teixeira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEok.docx	02/02/2018 10:30:50	Raphaela Farias Teixeira	Aceito
Outros	destinacaodosdados.pdf	21/11/2017 22:57:46	Raphaela Farias Teixeira	Aceito
Outros	infraestrutura.pdf	21/11/2017 22:57:23	Raphaela Farias Teixeira	Aceito
Outros	publicacao.pdf	21/11/2017 22:57:00	Raphaela Farias Teixeira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoautorizacao.pdf	21/11/2017 22:56:27	Raphaela Farias Teixeira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	21/11/2017 22:55:12	Raphaela Farias Teixeira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 13 de Junho de 2018

Assinado por:
Ivanilde Miciele da Silva Santos
(Coordenador)

Endereço: Rua Cônego Machado nº 917

Bairro: Farol

CEP: 57.051-160

UF: AL **Município:** MACEIO

Telefone: (82)3215-5062

E-mail: coepe.cesmac@cesmac.edu.br

ANEXO 2 – REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS

04/07/2020

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos




USUÁRIO: RaphaFarias SUBMISSÕES: 002 PENDÊNCIAS: 000 Perfil Painel SAIR 

[PT](#) | [ES](#) | [EN](#)

[NOTÍCIAS](#) | [SOBRE](#) | [AJUDA](#) | [CONTATO](#)

[Buscar ensaios](#)

[BUSCA AVANÇADA](#)

[HOME](#) / [ENSAIOS REGISTRADOS](#) /

RBR-9vdnz3

Teste de Respiração Espontânea como preditor de sucesso na extubação em Recém-Nascidos Pré- termos Extremos: comparação entre dois protocolos

Data de registro: 26 de Junho de 2018 às 00:16

Last Update: 18 de Out. de 2018 às 12:54

Tipo do estudo:

Intervenções

Título científico:

PT-BR
 Teste de Respiração Espontânea como preditor de sucesso na extubação em Recém-Nascidos Pré-
termos Extremos: comparação entre dois protocolos

EN
 Spontaneous Breathing Test as a predictor of successful extubation in Extremely Preterms Infants: comparison between two protocols

Identificação do ensaio

Número do UTN: U1111-1216-3044

Título público:

PT-BR
 Capacidade de um Teste que simula a respiração espontânea prever a extubação bem sucedida de Recém-nascidos Prematuros: comparação entre dois protocolos

EN
 Ability of a Test that simulates spontaneous breathing predict successful extubation of Premature Infants: comparison between two protocols

Acrônimo científico:

Acrônimo público:

Identificadores secundários:

Nº CAAE 83960117.7.0000.0039

Órgão emissor: Plataforma Brasil

Número do Parecer do CEP: 2.711.446

Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa Centro de Estudos Superiores de Maceió

Patrocinadores

Patrocinador primário: Centro Universitário CESMAC

Patrocinadores secundários:

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Instituição: Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

04/07/2020

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Fontes de apoio financeiro ou material:

Instituição: Centro Universitário CESMAC

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Instituição: Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

Condições de saúde

Condições de saúde ou problemas:

Síndrome da angústia respiratória do recém-nascido; Lesão Pulmonar Induzida por Ventilação Mecânica

PT-BR

Respiratory distress syndrome of newborn; Ventilator-Induced Lung Injury

EN

Descritores gerais para as condições de saúde:

C08: Doenças respiratórias

PT-BR

C08: Enfermedades respiratorias

ES

C08: Respiratory tract diseases

EN

Descritores específicos para as condições de saúde:

P22.0: Síndrome da angústia respiratória do recém-nascido

PT-BR

P22.0: Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido

ES

P22.0: Respiratory distress syndrome of newborn

EN

C08.381.520.750: Lesão Pulmonar Induzida por Ventilação Mecânica

PT-BR

C08.381.520.750: Lesión Pulmonar Inducida por Ventilación Mecánica

ES

C08.381.520.750: Ventilator-Induced Lung Injury

EN

Intervenções**Categorias das intervenções**

Other

Intervenções:

Os bebês serão incluídos na pesquisa assim que atingirem os critérios elegíveis para extubação, considerados como "padrão ouro" para definir o momento ideal da extubação e definidos pela equipe da Unidade de terapia Intensiva Neonatal. Os bebês que atingirem os critérios elegíveis para extubação serão randomizados em três grupos: 30 no grupo controle, 30 no grupo teste 1 e 30 no grupo teste 2. No grupo controle, o bebê que atingir os critérios clínicos para extubação será extubado e logo após colocado em ventilação não-invasiva (VNI). No grupo teste 1, o bebê que atingir os critérios clínicos para extubação será submetido ao Teste de Respiração Espontânea (TRE) com o modo ventilatório CPAP durante 5

PT-BR

Infants will be included in the study as soon as they meet the extubation criteria, which are considered the "gold standard" to define the ideal time for extubation and are defined by the Neonatal Intensive Care Unit team. Infants who meet extubation criteria eligible will be randomized in three groups: 30 in control group, 30 in test group 1 and 30 in test group 2. In the control group, the baby who met the clinical criteria for extubation will be extubated and soon after being placed on non-invasive ventilation (NIV). In the test group 1, the baby who meets the clinical criteria for extubation will undergo the Spontaneous Breathing Test (SBT) with the CPAP ventilatory mode for 5 minutes, after 30 minutes will be extubated and placed in NIV. In the test group 2, the

EN

04/07/2020

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

minutos e após 30 minutos será extubado e colocado em VNI. No grupo teste 2, o bebê que atingir os critérios clínicos para extubação será submetido ao TRE com o modo ventilatório CPAP durante 10 minutos e após 30 minutos será extubado e colocado em VNI. Os bebês serão caracterizados como sucesso ou falha no teste, seguindo roteiro de avaliação do teste. O TRE consiste em alterar o modo ventilatório da VMI para CPAP, com fluxo de 10L/min, PEEP de 5cmH₂O e FiO₂ de 30%, simulando uma respiração espontânea, e monitorar a estabilidade clínica do bebê durante o tempo do teste, retornando ao modo ventilatório anterior logo após esse tempo ou em caso de falha no teste. Serão considerados como critérios de falha no TRE (avaliados durante o tempo de realização do teste): frequência cardíaca (FC) menor que 100bpm por mais de 15 segundos, saturação periférica de oxigênio (SpO₂) menor que 85% por mais de 15 segundos, e Boletim de Silverman Andersen (BSA) maior que 5. Os bebês que apresentarem sinais de intolerância durante a realização do teste serão retornados aos parâmetros ventilatórios pré-teste. Após 30 minutos (e normalização da FR, FC e SpO₂ aos níveis pré-teste), todos os bebês serão extubados. Após a extubação, os bebês serão normalmente submetidos ao protocolo de ventilação mecânica não-invasiva da instituição. Será considerada como falha na extubação a necessidade de reintubar em menos de 72h; critério adotado pela maioria dos estudos descritos na literatura. Mas, considerando as recomendações de Giaccone et al 2014, será monitorada ainda a necessidade de reintubar entre 72 horas e 14 dias após a extubação e os bebês serão acompanhados até a alta hospitalar. Serão coletados ainda dados referentes às variáveis maternas, biológicas e clínicas das crianças, por meio de análise dos prontuários ou entrevista com as mães.

baby who meets the clinical criteria for extubation will be submitted to SBT with the CPAP ventilatory mode for 10 minutes, after 30 minutes will be extubated and placed in NIV. Babies will be characterized as success or failure in the test, following the test evaluation script. The SBT consists of altering the ventilatory mode of mechanical ventilation to CPAP, with flow 10L/min, PEEP 5cmH₂O and FiO₂ 30%, simulating a spontaneous breathing, and monitor the clinical stability of the baby during the test time, returning to the previous mode after this time or in the event of a test failure. Heart rate (HR) less than 100bpm for more than 15 seconds, peripheral oxygen saturation (SpO₂) less than 85% for more than 15 seconds and Silverman Andersen Bulletin (SAB) greater than 5, will be considered as failure criteria in the SBT (evaluated during the time of the test). Babies who show signs of intolerance during the test will be returned to pre-test ventilatory parameters. After 30 minutes (and normalization of HR and SpO₂ to pre-test levels), all infants will be extubated. After extubation, infants will normally undergo the institution's noninvasive mechanical ventilation protocol. The need to reintubate in less than 72 hours will be considered as an extubation failure; a criterion adopted by most of the studies described in the literature. However, considering the recommendations of Giaccone et al 2014, the need to reintubate between 72 hours and 14 days after extubation will be monitored and the babies will be followed up until hospital discharge. Data related to the maternal, biological and clinical variables of the children will also be collected, through analysis of the medical records or interview with the mothers.

Descritores para as intervenções:

E02.041.249: Extubação

PT-BR

E02.041.249: Extubación Traqueal

ES

E01.370: Técnicas e Procedimentos Diagnósticos

PT-BR

E01.370: Técnicas y Procedimientos Diagnósticos

ES

04/07/2020

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Recrutamento

Situação de recrutamento: Recruiting

País de recrutamento

Brazil

Data prevista do primeiro recrutamento: 2018-05-02

Data prevista do último recrutamento: 2019-05-31

Tamanho da amostra alvo:	Gênero para inclusão:	Idade mínima para inclusão:	Idade máxima para inclusão:
90	-	24 W	33 W

Crítérios de inclusão:

PT-BR

Recém-nascidos pré-termos; ambos os sexos; peso ao nascimento menor que 1500g; diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Precoce; em ventilação mecânica invasiva por mais de 24 horas.

EN

Preterm infants; both sexes; birth weight less than 1500g; Early Respiratory Distress Syndrome diagnostic; on invasive mechanical ventilation for more than 24 hours.

Crítérios de exclusão:

PT-BR

Presença de má-formação cardíaca, disfunção neurológica ou síndrome genética; ocorrência de extubação não-programada ou óbito antes da extubação.

EN

Presence of cardiac malformation, neurological dysfunction or genetic syndrome; occurrence of non-scheduled extubation or death before extubation.

Tipo do estudo

Desenho do estudo:

PT-BR

Ensaio clínico de intervenção diagnóstica, randomizado-controlado, paralelo, duplo-cego, com três braços

EN

Diagnostic intervention clinical trial, randomized-controlled, parallel, double-blind, three-arm

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
Nenhum	Diagnostic	Parallel	3	Double-blind	Randomized-controlled	N/A

Desfechos

Desfechos primários:

PT-BR

Taxa de reintubação dos bebês com 72 horas, avaliada pelo número de bebês que retorna para ventilação mecânica invasiva após serem extubados e colocados em ventilação não-invasiva em cada grupo de estudo, mensurada entre o momento da extubação até 72 horas após.

EN

72 hour reintubation rate
Infant reintubation rate at 7 days, assessed by the number of infants who return for invasive mechanical ventilation after being extubated and placed on noninvasive ventilation in each study group, measured between the time of extubation up to 7 days after.

04/07/2020

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Desfechos secundários:

<p style="text-align: right;">PT-BR</p> <p>Taxa de reintubação dos bebês com 7 dias, avaliada pelo número de bebês que retorna para ventilação mecânica invasiva após serem extubados e colocados em ventilação não-invasiva em cada grupo de estudo, mensurada entre o momento da extubação até 7 dias após.</p>	<p style="text-align: right;">EN</p> <p>Infant reintubation rate at 7 days, assessed by the number of infants who return for invasive mechanical ventilation after being extubated and placed on noninvasive ventilation in each study group, measured between the time of extubation up to 7 days after.</p>
<p style="text-align: right;">PT-BR</p> <p>Taxa de reintubação dos bebês com 14 dias, avaliada pelo número de bebês que retorna para ventilação mecânica invasiva após serem extubados e colocados em ventilação não-invasiva em cada grupo de estudo, mensurada entre o momento da extubação até 14 dias após.</p>	<p style="text-align: right;">EN</p> <p>Infant reintubation rate at 14 days, assessed by the number of infants who return for invasive mechanical ventilation after being extubated and placed on noninvasive ventilation in each study group, measured between the time of extubation up to 14 days after.</p>
<p style="text-align: right;">PT-BR</p> <p>Tempo total de hospitalização, medida pelo tempo total em horas que o bebê permanece no hospital, desde o nascimento até a alta hospitalar, considerando os diversos setores da maternidade como Unidade de Terapia Intensiva, Unidade de Cuidados Intermediários, Enfermaria Canguru e Alojamento Conjunto.</p>	<p style="text-align: right;">EN</p> <p>Total hospitalization time, measured by the total time in hours the baby stays in the hospital, from birth to discharge, considering the various sectors of the maternity unit.</p>
<p style="text-align: right;">PT-BR</p> <p>Taxa de mortalidade, medida pelo número de óbitos registrados entre os recém-nascidos incluídos no estudo</p>	<p style="text-align: right;">EN</p> <p>Mortality rate, measured by number of deaths among infants included in the study</p>
<p style="text-align: right;">PT-BR</p> <p>Incidência de broncodisplasia pulmonar, mensurada pelo número de bebês incluídos no estudo que apresentem o diagnóstico de broncodisplasia pulmonar até a alta hospitalar, avaliado pelo registro da doença em prontuário médico.</p>	<p style="text-align: right;">EN</p> <p>Incidence of pulmonary bronchodysplasia, measured by the number of babies included in the study who present the diagnosis of pulmonary bronchodysplasia until hospital discharge, evaluated by the registry of the disease in medical records</p>

Contatos

Contatos para questões públicas

Nome completo: Raphaela - Farias Teixeira

04/07/2020

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

Endereço: Rua Vinicius de Moares, 611
Cidade: Maceio / Brazil
CEP: 57036-330
Fone: +55-082-999803853
E-mail: ftraphaelafarias@hotmail.com
Filiação: Centro Universitário CESMAC

Contatos para questões científicas

Nome completo: Raphaela - Farias Teixeira
Endereço: Rua Vinicius de Moares, 611
Cidade: Maceio / Brazil
CEP: 57036-330
Fone: +55-082-999803853
E-mail: ftraphaelafarias@hotmail.com
Filiação: Centro Universitário CESMAC

Contatos para informação sobre os centros de pesquisa

Nome completo: Raphaela - Farias Teixeira
Endereço: Rua Vinicius de Moares, 611
Cidade: Maceio / Brazil
CEP: 57036-330
Fone: +55-082-999803853
E-mail: ftraphaelafarias@hotmail.com
Filiação: Centro Universitário CESMAC

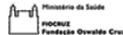
Anexos

http://www.ensaiosclinicos.gov.br/static/attachments/pb_parecer_consubiado_cep_2711446_e2.pdf (Parecer Consubiado do CEP)

Links adicionais:

[Download no formato ICTRIP](#)

[Download no formato XML OpenTrials](#)



OpenTrials v1.2