

Incidence and main risk factors associated with extubation failure in newborns with birth weight < 1,250 grams

Incidência e principais fatores associados à falha de extubação em recém-nascidos com peso de nascimento < 1.250 gramas

Fernanda Hermeto¹, Bianca M. R. Martins², José R. M. Ramos³,
Carlos A. Bhering³, Guilherme M. Sant'Anna⁴

Resumo

Objetivos: Determinar a incidência de falha de extubação em recém-nascidos prematuros com peso de nascimento < 1.250 g extubados para pressão positiva contínua nas vias aéreas nasais e identificar os principais fatores de risco que possam estar associados à necessidade de reintubação nessa população.

Métodos: Análise retrospectiva dos prontuários de pacientes internados e ventilados mecanicamente durante o período de julho de 2002 a junho de 2004. Falha na extubação foi definida como necessidade de reintubação nos primeiros 7 dias após a primeira tentativa de extubação.

Resultados: Entre 52 pacientes estudados, 13 faleceram antes da primeira tentativa de extubação. Do restante, apenas nove falharam na extubação (23,1%). Comparando esses recém-nascidos com aqueles extubados com sucesso, houve diferença estatisticamente significativa em relação a peso de nascimento, idade gestacional e escore de Apgar no 5º minuto. Após a regressão logística, apenas a idade gestacional se manteve significativa. Alguns resultados secundários também foram significativamente diferentes: incidência de hemorragia intracraniana grau III e/ou IV, persistência do canal arterial e óbito.

Conclusões: Nosso estudo demonstrou uma incidência de falha na extubação semelhante à da literatura. O principal fator de risco para falha nessa população foi a prematuridade (≤ 28 semanas). Nesses prematuros extremos, a implementação de estratégias para extubação precoce, o uso de metilxantinas, a prevenção da abertura do canal arterial e o uso de outros métodos de assistência ventilatória pós-extubação podem contribuir para a melhora desses resultados.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(5):397-402: Prematuridade, ventilação mecânica, falha na extubação, displasia broncopulmonar.

Introdução

Ventilação mecânica (VM) invasiva é um modo de assistência ventilatória frequentemente utilizado em cuidados intensivos. Em recém-nascidos de muito baixo peso (MBP),

Abstract

Objectives: To determine the incidence of extubation failure in preterm newborns with birth weight < 1,250 g extubated to nasal continuous positive airway pressure and to identify the main risk factors associated with the need for reintubation in this population.

Methods: A retrospective review of eligible infants admitted and mechanically ventilated between July 2002 and June 2004 was performed. Extubation failure was defined as the need for reintubation within 7 days after the first extubation attempt.

Results: Of the 52 patients included in the study, 13 died before the first extubation attempt. Of the remaining 39 patients, only nine had failed extubation (23.1%) Comparing the two groups (failure vs. successful), there was a statistically significant difference regarding birth weight, gestational age and 5-minute Apgar score. After logistic regression, only gestational age was significant. Other secondary outcomes showed significant difference between the groups: intracranial hemorrhage grade III and/or IV, patent ductus arteriosus and death.

Conclusions: The incidence of extubation failure in our population was similar to the rate reported in the literature. The main risk factor for extubation failure was prematurity (≤ 28 weeks). In this population of extreme preterm infants, implementation of strategies for early extubation, use of methylxanthines, prevention of patent ductus arteriosus, and use of different modes of assisted ventilation after extubation may improve the outcomes.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(5):397-402: Prematurity, mechanical ventilation, extubation failure, bronchopulmonary dysplasia.

esse modo está associado ao desenvolvimento de complicações como pneumotórax, pneumonia, displasia broncopulmonar (DBP), trauma de vias aéreas superiores, atraso

1. Fellow, Medicina Neonatal-Perinatal, Departamento de Pediatria, McMaster University, Hamilton, ON, Canadá.
2. Mestre em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira (IFF), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ.
3. Doutor em Ciências, IFF, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ.
4. Professor associado, Departamento de Pediatria, McMaster University, Hamilton, ON, Canadá.

Este trabalho foi realizado no Departamento de Neonatologia, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Hermeto F, Martins BM, Ramos JR, Bhering CA, Sant'Anna GM. Incidence and main risk factors associated with extubation failure in newborns with birth weight < 1,250 grams. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):397-402.

Artigo submetido em 22.04.09, aceito em 19.06.09.

doi:10.2223/JPED.1922

do desenvolvimento neuropsicomotor e óbito¹⁻⁴. Esforços para limitar a duração da ventilação invasiva têm como objetivo principal reduzir essas complicações.

Prematuros possuem características próprias em seu sistema respiratório, como uma maior instabilidade das vias aéreas superiores e da caixa torácica, o que dificulta a realização de um processo de extubação bem-sucedido^{5,6}. A necessidade de reintubação também tem sido associada a complicações, como aumento no tempo de VM e de internação hospitalar e maior mortalidade. Em adultos, cerca de 50% dos pacientes que necessitam de reintubação apresentam evidência de hipoxemia e hipercapnia ou sinais de aumento do esforço respiratório⁷. Portanto, é extremamente importante o reconhecimento dos pacientes com maiores chances de extubação com sucesso.

Em recém-nascidos de MBP, estima-se uma incidência de falha na extubação em torno de 20-50%, dependendo de peso de nascimento (PN), idade gestacional (IG), modo de suporte ventilatório utilizado após a extubação e critérios de falha⁶. Recém-nascidos iniciados em pressão positiva contínua nas vias aéreas (*continuous positive airway pressure*, CPAP) através de cânulas nasais ou ventilação não-invasiva após a extubação têm maiores chances de sucesso⁸⁻¹⁰.

Como ainda não existem medidas ou testes com sensibilidade e especificidade satisfatórias para predizer o momento ideal para extubação em recém-nascidos prematuros¹¹⁻¹⁴, torna-se importante identificar os principais fatores associados à falha de extubação nessa população. O presente estudo tem como objetivo principal determinar a incidência e os principais fatores de risco associados à necessidade de reintubação em nossa unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal, em uma população de recém-nascidos prematuros, rotineiramente extubados para CPAP nasal em selo d'água.

Métodos

População estudada

Todos os recém-nascidos com PN < 1.250 g internados e ventilados em nossa UTI neonatal durante o período de julho de 2002 a junho de 2004 foram incluídos no estudo. Apenas a primeira tentativa de extubação foi considerada. Os dados foram coletados de forma retrospectiva, através da revisão dos prontuários e da utilização de uma planilha predefinida. Dois dos investigadores (F.H. e B.M.), com o auxílio de dois residentes treinados, foram os responsáveis pela coleta dos dados. Foram excluídos os recém-nascidos com malformações congênitas ou transferidos antes da primeira extubação. Durante o período de estudo, todos os recém-nascidos foram extubados para CPAP nasal em selo d'água (5 cm H₂O). O estudo foi realizado após aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Assistência ventilatória

Todos os recém-nascidos foram ventilados de modo convencional (ventilação mandatória intermitente), com respirador volumétrico microprocessado modelo Inter 3 (Intermed®, São Paulo, Brasil), tempo inspiratório entre

0,35 e 0,5 segundos, pico de pressão inspiratória entre 12 e 20 cm H₂O, pressão positiva ao final de expiração entre 4 e 5 cm H₂O e frequência ventilatória entre 15 e 60 rpm. A fração inspirada de oxigênio (FiO₂) era ajustada para manter a saturação de oxigênio (SaO₂) entre 88 e 92% (alarmes: 85-95%). Eram considerados para extubação os recém-nascidos com pressão média nas vias aéreas em torno de 7-8 cm H₂O, frequência ventilatória < 20 rpm e FiO₂ ≤ 0,3.

Falha na extubação

Definimos falha na extubação como a necessidade de reintubação nos 7 dias subsequentes à extubação. Os seguintes critérios foram utilizados para definir a necessidade de reintubação: a) acidose respiratória (pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial ou PaCO₂ > 65 mmHg e pH < 7,25); b) número significativo de apneias (> 6 em período de 6 horas); c) episódio de apneia necessitando de reanimação; d) aumento consistente (> 2 horas) na necessidade de oxigênio acima de 50% em CPAP para manter SaO₂ na faixa desejada. Uma análise secundária, utilizando o período de 72 horas como definição para falha e diferentes faixas de peso (< 1.000 g e 1.000-1.249 g), também foi realizada.

Definições utilizadas

Foram consideradas no presente estudo as definições listadas a seguir.

- *DBP*. Utilizamos a definição baseada na gravidade da doença¹⁵. Considera-se como DBP todo recém-nascido que tenha utilizado oxigênio suplementar ≥ 28 dias. Esses recém-nascidos são reavaliados com 36 semanas de IG corrigida (se IG < 32 semanas), ou no 56º dia de vida (se IG ≥ 32 semanas), ou na alta hospitalar. Nessa reavaliação, os recém-nascidos em ar ambiente são classificados como DBP leve, os que ainda estão recebendo FiO₂ ≤ 0,3 como DBP moderada, e aqueles com FiO₂ > 0,3 e/ou CPAP e/ou VM como DBP grave.
- *Persistência de canal arterial (PCA)*. Definida com base na presença de sinais clínicos tais como sopro sistólico, pulso amplo e/ou precórdio hiperdinâmico e necessidade de tratamento clínico e/ou cirúrgico, ou então com base em confirmação via ecocardiograma. Indometacina foi administrada somente como tratamento farmacológico de PCA.
- *Hemorragia intracraniana (HIC)*. Determinada pelos achados da ultrassonografia cerebral e classificada de acordo com Papile¹⁶.
- *Retinopatia da prematuridade (retinopathy of prematurity, ROP)*. Definida de acordo com a classificação internacional¹⁷.

Variáveis coletadas

- *Características perinatais*: doença hipertensiva específica da gravidez, tempo de bolsa rota, uso de corticoide antenatal, tipo de parto, PN, IG, sexo, Apgar no 1º e 5º minutos e recém-nascido pequeno para IG.

- **Características ventilatórias:** administração de surfactante e idade (minutos), número de doses administradas, dados pré-extubação (pressão média de vias aéreas, FiO_2 , pH e PaCO_2), idade à extubação, tempo entre extubação e necessidade de reintubação.
- **Resultados secundários:** DBP, HIC grau III/IV, ROP, PCA, tempo de internação e óbito.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 9.0. Variáveis contínuas foram analisadas através do teste *t* de Student, e variáveis categóricas, através do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Ao final, foi feita uma análise de regressão logística binária com os principais fatores de risco para falha na extubação.

Resultados

Durante o período estudado, 80 crianças com PN < 1.250 g foram admitidas em nossa UTI neonatal. Foram excluídos cinco recém-nascidos: três com malformações congênicas, um que foi transferido para outra unidade e um em que não foi possível obter o registro completo. Dos 75 restantes, 23 (30,6%) nunca foram intubados e 13 faleceram antes da primeira tentativa de extubação (em dois pacientes, não conseguimos obter o registro médico). Portanto, 39 recém-nascidos foram avaliados: 30 (76,9%) foram extubados com sucesso e nove (23,1%) necessitaram de reintubação em até 7 dias após a extubação (Figura 1).

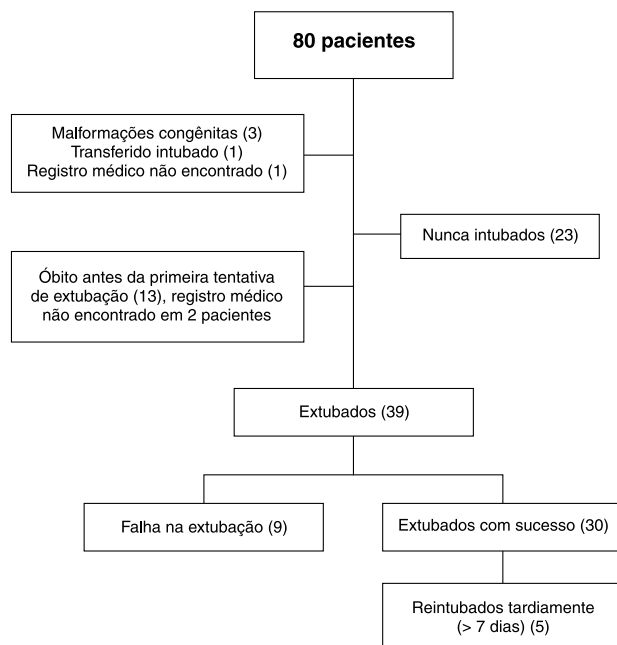


Figura 1 - População do estudo

As características gerais da população são apresentadas na Tabela 1. Praticamente todos os recém-nascidos foram ventilados devido a doença de membrana hialina (94,8%), com apenas um caso de hipertensão arterial pulmonar associada a pneumotórax (2,6%) e outro de apneia (2,6%). Não houve diferença significativa entre a causa de VM e falha na extubação ($p = 0,729$). Os 13 recém-nascidos que faleceram antes da primeira tentativa de extubação foram predominantemente do sexo masculino e tiveram PN e IG semelhantes ao grupo em que falhou a extubação. Recém-nascidos extubados com sucesso tiveram PN, IG e Apgar no 5º minuto significativamente maiores do que aqueles que falharam na extubação ($p < 0,05$), foram extubados numa idade mais precoce (33 horas, variando de 3 a 408, *versus* 115 horas, variando de 22 a 480; $p = 0,07$), apresentaram valores de pH mais elevados ($7,38 \pm 0,08$ *versus* $7,29 \pm 0,07$; $p < 0,05$) e níveis de PaCO_2 menores ($35,8 \pm 11,5$ *versus* $42,7 \pm 6,6$ mmHg; $p < 0,05$) na gasometria pré-extubação (Tabela 2). Os recém-nascidos que falharam foram reintubados em torno de 48 horas após a extubação (mediana: 48 horas; intervalo interquartil: 24-153 horas). Recém-nascidos extubados com sucesso apresentaram uma menor incidência de PCA, HIC grau III/IV e óbito (Tabela 2).

A taxa de sucesso de extubação variou de acordo com o critério utilizado: 72 horas = 82,1% e 7 dias = 76,9%. Nos recém-nascidos com PN < 1.000 g, esses percentuais foram de 70 e 65%, e naqueles entre 1.000 e 1.249 g, de 94,8 e 89,5%, respectivamente (Figura 2). As principais causas de falha na extubação foram: apneia (66,7%), pneumotórax (22,2%) e aumento do esforço respiratório (11,1%). Na análise de regressão logística para os principais fatores de risco, apenas a IG se mostrou significativa (≤ 28 semanas).

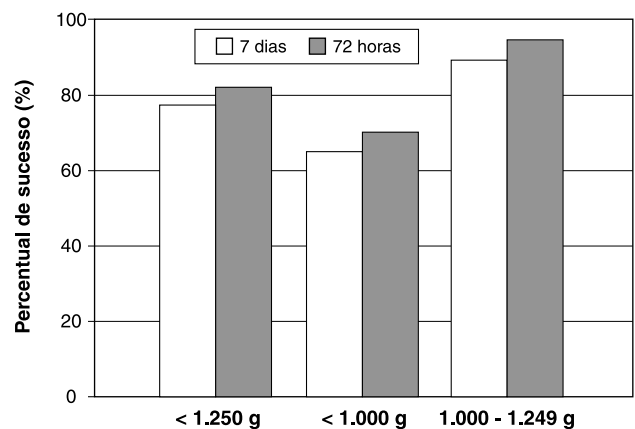


Figura 2 - Extubação com sucesso por faixa de peso e diferentes critérios de falha

Discussão

Nosso estudo demonstrou uma incidência de falha na extubação de 23% em uma população de recém-nascidos com PN < 1.250 g ventilados de modo convencional e extubados para CPAP nasal submerso em 5 cm de selo d'água. O principal fator de risco associado a esse desfecho foi a IG ao nascimento. Os diversos aspectos relacionados ao sucesso

Tabela 1 - Características demográficas

Características	Falha na extubação (n = 9) n (%)	Sucesso na extubação (n = 30) n (%)	Óbito (n = 11) n (%)
Doença hipertensiva da gravidez	1 (11,1)	10 (33,3)	2 (18,2)
Bolsa rota prolongada (> 18 horas)	4/8 (44,4)	10/29 (33,3)	3 (27,3)
Corticoide pré-natal	7 (77,8)	28 (93,3)	7 (63,6)
Cesariana	4 (44,4)	20 (66,7)	7 (63,6)
Peso de nascimento (gramas)*	845,6±156	993,6±171,2 [†]	852,2±207,1
Idade gestacional (semanas)*	26,4±1,0	29,5±2,1 [†]	27,6±2,6
Sexo masculino	7 (77,8)	16 (53,3)	9 (81,8)
Apgar no 1º minuto [‡]	3 (2-4,5)	4 (3-7)	2 (1-5)
Apgar no 5º minuto [‡]	7 (5-8)	8 (7-9) [†]	6 (3-8)
Pequeno para idade gestacional	3 (33,3)	14 (46,7)	3 (27,3)

* Média ± desvio padrão.

[†] p < 0,05 (falha *versus* sucesso).[‡] Mediana (intervalo interquartil).**Tabela 2** - Características ventilatórias e resultados secundários

Características	Falha na extubação (n = 9) n (%)	Sucesso na extubação (n = 30) n (%)
Administração de surfactante	7 (77,8)	5 (83,3)
Idade à administração do surfactante (minutos)*	75 (25-120)	60 (20-240)
Nº de doses de surfactante [†]	1,4±1,0	1,3±0,9
Idade à extubação (horas)*	115 (22-480)	33 (3-408)
Aminofilina pré-extubação	5 (55,6)	8 (26,7)
MAP pré-extubação (cm H ₂ O) [†]	5,1±0,8	5,3±1,5
FiO ₂ pré-extubação [†]	0,25±0,08	0,27±0,15
pH pré-extubação [†]	7,29±0,07	7,38±0,08 [‡]
PaCO ₂ pré-extubação (mmHg)	42,7±6,6	35,8±11,5 [‡]
Tempo de falha de extubação (horas)*	48 (24-153)	-
DBP	5 (55,6)	15 (50)
HIC grau III/IV	4 (44,4)	4 (13,3) [‡]
ROP	4 (44,4)	10 (33,3)
PCA	6 (66,7)	5 (16,7) [‡]
Tempo de internação (dias)*	84 (7-127)	61,5 (13-97)
Óbito	5 (55,6)	2 (6,7) [‡]

DBP = displasia broncopulmonar; FiO₂ = fração inspirada de oxigênio; HIC = hemorragia intracraniana; MAP = pressão média das vias aéreas (*mean airway pressure*); PaCO₂ = pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial; PCA = persistência do canal arterial; ROP = retinopatia da prematuridade.

* Mediana (intervalo interquartil).

[†] Média ± desvio padrão.[‡] p < 0,05.

na desconexão desses prematuros da ventilação invasiva serão discutidos a seguir em separado.

Incidência e causas de falha na extubação

Dados de literatura reportam uma grande variação na incidência de falha na extubação devido a diferenças importantes nas populações estudadas (PN e IG), critérios de falha e modos de suporte ventilatório utilizados após a extubação^{6,8,13,18}. Davis et al.¹⁹, estudando pré-termos com

PN entre 600 e 1.250 g, mostraram uma incidência de falha significativamente menor nos recém-nascidos extubados para CPAP nasal (34%) quando comparados com aqueles extubados para *oxyhood* (60%). Estudos mais recentes demonstraram uma incidência ainda menor em recém-nascidos extubados para ventilação não-invasiva quando comparada com CPAP nasal^{8,20}. Em nosso estudo, todos os pacientes foram extubados para CPAP nasal. Utilizando 7 dias como o período para a definição de falha na extubação, obtivemos uma taxa de 35% nos recém-nascidos com PN < 1.000 g. Stefanescu

et al.⁶, numa população com IG e PN semelhantes aos do nosso estudo, e utilizando definições similares, reportaram uma incidência de falha de 8% em recém-nascidos com PN > 1.000 g e de 40% naqueles com PN < 1.000 g. Em nosso estudo, 18% dos recém-nascidos foram reintubados até 72 horas após a extubação. Barrington et al.⁸, em uma população com IG e PN menores, e utilizando as mesmas 72 horas como definição de falha, reportaram uma incidência de 44%. Uma limitação importante de nosso estudo foi o óbito de 13 recém-nascidos antes de qualquer tentativa de extubação. Tendo em vista que essas crianças tinham PN e IG semelhantes aos dos que falharam, se todos fossem incluídos nesse grupo, nossa incidência de falha aumentaria de 23 para 42% – ainda assim dentro do percentual de falha relatado na literatura para recém-nascidos com PN < 1.250 g e extubados para CPAP nasal.

Apneia, pneumotórax e aumento do esforço respiratório foram as principais causas que levaram à reintubação entre as nossas crianças. Trabalhos na literatura confirmam nossos resultados, indicando, entre as principais causas de falha, apneia, aumento de esforço respiratório e maior necessidade de oxigênio suplementar^{11,13,19}.

Fatores de risco

Em um estudo realizado por Dimitriou et al.¹¹, as idades gestacional (IG < 30 semanas) e pós-natal se mostraram fatores de risco significativamente superiores às medidas de força da musculatura e trabalho respiratório. Szymankiewicz et al.¹³ avaliaram a mecânica respiratória de recém-nascidos de MBP antes de serem extubados e demonstraram que pacientes que obtiveram sucesso na extubação apresentavam resultados de função pulmonar significativamente melhores e características clínicas semelhantes aos pacientes que falharam. Em nosso estudo, tais medidas não foram realizadas de modo rotineiro antes da extubação. Dentre os dados colhidos, observamos que os seguintes fatores influenciaram o percentual de falha na extubação: PN ($p = 0,03$), IG ($p < 0,01$) e Apgar no 5º minuto ($p < 0,01$). Entretanto, após análise de regressão logística, apenas a IG se mostrou significativa entre os grupos estudados.

Desmame da VM

O desmame lento, com adiamento da primeira tentativa de extubação, está associado a uma maior taxa de falha e a um prolongamento da VM. Danan et al.¹², utilizando VM otimizada, adiaram essa primeira tentativa de extubação por 36 horas sem obter nenhuma melhora na taxa de sucesso. Thomson et al.²¹ compararam extubação em 24 horas com extubação no 5º dia de vida em macacos prematuros e demonstraram que os animais extubados mais tardiamente apresentaram aumento no número de apneias, no tempo de VM e na necessidade de oxigênio suplementar, com piora da lesão pulmonar e aumento dos marcadores inflamatórios. Em nosso estudo, observamos uma diferença marcante, embora não significativa, na idade pós-natal à extubação (sucesso = 33 horas *versus* falha = 115 horas; $p = 0,07$). Recentemente demonstramos, numa população com PN e

IG semelhantes, que a simples introdução de um protocolo de VM, com o estabelecimento de critérios para extubação e reintubação baseados em evidências, foi capaz de reduzir significativamente a incidência de falha na extubação em recém-nascidos desconectados mais precocemente (5 dias *versus* 1,2 dia)²².

O uso de metilxantinas também acelera o desmame da VM, especialmente em recém-nascidos com PN < 1.000 g e extubados na primeira semana de vida²³. Recentemente, Schmidt et al.²⁴ demonstraram uma diminuição significativa do tempo de suporte ventilatório em recém-nascidos que receberam cafeína à idade de 3-4 dias de vida, ainda sob VM. Em nosso estudo, metilxantinas não foram utilizadas rotineira e/ou profilaticamente.

Resultados secundários

A desconexão inapropriada da VM pode causar atelectasia pulmonar, episódios de hipóxia e, conseqüentemente, lesão cerebral^{7,25}. Portanto, é extremamente importante reconhecer o momento em que o paciente tem maiores chances de ser extubado com sucesso. Em nosso estudo, encontramos diferenças significativas nas taxas de HIC grau III/IV ($p = 0,04$), PCA ($p < 0,01$) e óbito ($p < 0,01$) entre os que foram extubados com sucesso e os que necessitaram reintubação. Devido à natureza retrospectiva de nosso estudo, torna-se difícil determinar a causalidade entre esses desfechos e a falha na extubação. Entretanto, na maioria dos prematuros extremos, HIC e abertura do canal arterial são eventos que ocorrem nos primeiros dias de vida. Essas intercorrências podem refletir uma maior imaturidade (menor IG) e/ou gravidade do recém-nascido, contribuindo para a demora no desmame ventilatório e o conseqüente aumento na incidência de falha. Por outro lado, a extubação tardia, como discutido anteriormente, está associada à piora da lesão pulmonar e ao aumento dos marcadores inflamatórios. O aumento da atividade inflamatória, por sua vez, tem sido associado a uma maior incidência de HIC e à reabertura do canal arterial^{22,26,27}.

Conclusão

Nosso estudo demonstrou uma incidência de falha na extubação semelhante à da literatura, em uma UTI neonatal onde os recém-nascidos são ventilados de modo convencional e extubados para CPAP em selo d'água. Utilizando critérios específicos para oxigenação, extubação e reintubação, o principal fator de risco para falha nesta população foi a prematuridade extrema (≤ 28 semanas). Nessa população de risco, a implementação de protocolos de desmame ventilatório, a administração de metilxantinas (cafeína), a prevenção da abertura do canal arterial e o uso de métodos alternativos de assistência ventilatória pós-extubação (ventilação nasal) podem contribuir para a melhora desses resultados.

Agradecimentos

À Dra. Daniele C. Alexandre e à Dra. Marcia T. da Silva pela ajuda na coleta de dados.

Referências

- Finer NN, Carlo WA, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. *Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial.* *Pediatrics.* 2004;114:651-7.
- Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, Vohr BR, Poole WK, Tyson JE, et al. *Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes.* *J Pediatr.* 2005;146:798-804.
- Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S, et al. *Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants.* *J Pediatr.* 2002;141:370-4.
- Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, et al. *Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure.* *J Perinatol.* 2008;28:420-6.
- De Paoli AG, Morley C, Davis PG. *Nasal CPAP for neonates: what do we know in 2003?* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F168-72.
- Stefanescu BM, Murphy WP, Hansell BJ, Fuloria M, Morgan TM, Aschner JL. *A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants.* *Pediatrics.* 2003;112:1031-8.
- Rothaar RC, Epstein SK. *Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention.* *Curr Opin Crit Care.* 2003;9:59-66.
- Barrington KJ, Bull D, Finer NN. *Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants.* *Pediatrics.* 2001;107:638-41.
- Davis PG, Henderson-Smart DJ. *Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD000143.
- Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. *Predicting successful extubation of very low birthweight infants.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F180-3.
- Dimitriou G, Greenough A, Endo A, Cherian S, Rafferty GF. *Prediction of extubation failure in preterm infants.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86:F32-F35.
- Danan C, Durrmeyer X, Brochard L, Decobert F, Benani M, Dassieu G. *A randomized trial of delayed extubation for the reduction of reintubation in extremely preterm infants.* *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:117-24.
- Szymankiewicz M, Vidyasagar D, Gadzinowski J. *Predictors of successful extubation of preterm low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome.* *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:44-9.
- Davis PG, Henderson-Smart DJ. *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.* 2000;(2):CD001078.
- Jobe AH, Bancalari E. *Bronchopulmonary dysplasia.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. *Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm.* *J Pediatr.* 1978;92:529-34.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited.* *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
- Davis P, Henderson-Smart D. *Post-extubation prophylactic nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: systematic review and meta-analysis.* *J Paediatr Child Health.* 1999;35:367-71.
- Davis P, Jankov R, Doyle L, Henschke P. *Randomised, controlled trial of nasal continuous positive airway pressure in the extubation of infants weighing 600 to 1250 g.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79:F54-7.
- Khalaf MN, Brodsky N, Hurley J, Bhandari V. *A prospective randomized, controlled trial comparing synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation.* *Pediatrics.* 2001;108:13-7.
- Thomson MA, Yoder BA, Winter VT, Giavedoni L, Chang LY, Coalson JJ. *Delayed extubation to nasal continuous positive airway pressure in the immature baboon model of bronchopulmonary dysplasia: lung clinical and pathological findings.* *Pediatrics.* 2006;118:2038-50.
- Hermeto F, Bottino MN, Vaillancourt K, Sant'Anna GM. *Implementation of a respiratory therapist-driven protocol for neonatal ventilation: impact on the premature population.* *Pediatrics.* 2009;123:e907-16.
- Henderson-Smart DJ, Davis PG. *Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD000139.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. *Caffeine therapy for apnea of prematurity.* *N Engl J Med.* 2006;354:2112-21.
- Epstein SK, Ciubotaru RL. *Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation.* *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:489-93.
- Rocha G, Proenca E, Quintas C, Rodrigues T, Guimarães H. *Chorioamnionitis and brain damage in the preterm newborn.* *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:745-9.
- Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, Cliver SP, Goepfert AR, Hauth JC. *The Alabama preterm birth study: corticosteroids and neonatal outcomes in 23- to 32-week newborns with various markers of intrauterine infection.* *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1020-4.

Correspondência:
 Fernanda Hermeto
 Departamento de Pediatria
 McMaster Children's Hospital
 McMaster University
 1200 Main Street West, HSC 4G38
 L8S4J9 - Hamilton, ON - Canadá
 Tel.: +1 (905) 521.2100, ramal 75741
 Fax: +1 (905) 521.5007
 E-mail: hermetf@mcmaster.ca, nanahermeto@gmail.com