



## ARTIGO DE REVISÃO

# High-flow nasal cannula as a post-extubation respiratory support strategy in preterm infants: a systematic review and meta-analysis<sup>☆,☆☆</sup>



José Colleti Junior <sup>a,b,\*</sup>, Rafael de Azevedo <sup>a,c</sup>, Orlei Araujo <sup>c</sup>  
e Werther Brunow de Carvalho <sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Hospital Santa Catarina, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Assunção Rede D'Or São Luiz, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, São Bernardo do Campo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Instituto de Oncologia Pediátrica, GRAACC, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> Universidade de São Paulo, Departamento de Pediatria, Instituto da Criança, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 31 de julho de 2019; aceito em 31 de outubro de 2019

### KEYWORDS

Newborn;  
Premature;  
Airway extubation;  
Respiratory  
insufficiency;  
High-flow nasal  
cannula

### Abstract

**Objective:** Perform a systematic review and meta-analysis to assess the effectiveness and complications caused by the use of the high-flow nasal cannula in relation to the post-extubation continuous positive airway pressure system in preterm newborns.

**Data Sources:** The searches were performed from January 2013 to December 2018 in the PubMed and Embase databases, as well as a manual search on the internet.

**Data Synthesis:** Two reviewers independently conducted the search, and a third reviewer resolved questions that arose. Ninety-eight articles from the chosen sources were evaluated, and 66 were discarded because they did not meet the inclusion criteria (inadequate topic, age range, or design, in addition to the duplicates). Fifteen articles were read in full, and five more were discarded due to inadequacy to the topic or design. There were ten articles left for systematic review and four for meta-analysis. The study showed non-inferiority in terms of therapeutic failure of the high-flow nasal cannula in relation to continuous positive airway pressure after extubation of preterm newborns. In the meta-analysis, nasal trauma was significantly lower in patients submitted to the high-flow nasal cannula compared to those using continuous positive airway pressure ( $p < 0.00001$ ).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.11.004>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Colleti Junior J, Azevedo R, Araujo O, Carvalho WB. High-flow nasal cannula as a post-extubation respiratory support strategy in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr (Rio J). 2020;96:422–31.

<sup>☆☆</sup> Estudo feito no Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [colleti@gmail.com](mailto:colleti@gmail.com) (J. Colleti Junior).

**PALAVRAS-CHAVE**

Recém-nascido;  
Prematuro;  
Extubação das vias aéreas;  
Insuficiência respiratória;  
Cânula nasal de alto fluxo

**Conclusion:** The high-flow nasal cannula is not inferior to continuous positive airway pressure for post-extubation respiratory support in preterm newborns with a gestational age of 32 weeks or less and greater than 28 weeks, in addition to resulting in less nasal trauma.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Cânula nasal de alto fluxo como estratégia de suporte respiratório pós-extubação em recém-nascidos prematuros: uma revisão sistemática e metanálise****Resumo**

**Objetivo:** Realizar revisão sistemática e metanálise para avaliar efetividade e complicações decorrentes do uso da cânula nasal de alto fluxo em relação ao sistema de pressão positiva contínua de vias aéreas no período pós-extubação em recém-nascidos prematuros.

**Fontes dos dados:** As buscas foram feitas de janeiro de 2013 a dezembro de 2018 nas bases de dados PubMed, Embase e busca manual em arquivos da internet.

**Resumo dos dados:** Dois revisores fizeram a busca de forma independente, um terceiro revisor ficou para dirimir dúvidas. Foram avaliados 98 artigos das fontes escolhidas, 66 descartados por não se enquadrar nos critérios de inclusão (tema, faixa etária ou desenho inadequados, além dos duplicados). Foram lidos 15 artigos na íntegra, foram descartados mais 5 por inadequação ao tema ou desenho. Restaram 10 artigos para revisão sistemática e 4 para metanálise. O estudo evidenciou não inferioridade em termos de falha terapêutica da cânula nasal de alto fluxo em relação ao sistema de pressão positiva contínua de vias aéreas na pós-extubação de recém-nascidos prematuros. Na metanálise, foi significativamente menor o trauma nasal nos pacientes em cânula nasal de alto fluxo em relação ao que usaram sistema de pressão positiva contínua de vias aéreas ( $p < 0,00001$ ).

**Conclusão:** A cânula nasal de alto fluxo não é inferior ao sistema de pressão positiva contínua de vias aéreas para o suporte respiratório pós-extubação de recém-nascidos prematuros com idade gestacional igual a ou menor do que 32 semanas e maior do que 28 semanas, além de provocar menos trauma nasal.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A insuficiência respiratória aguda, que exige ventilação mecânica invasiva (VMI) ou suporte respiratório não invasivo, figura como um problema frequente em recém-nascidos (RN) prematuros após o nascimento.<sup>1</sup>

Estudos recentes sugerem que o aumento das taxas de sobrevivência de RN prematuros extremos (< 28 semanas de idade gestacional) foi associado a uma maior necessidade de suporte respiratório.<sup>1</sup> O suporte invasivo através de um tubo endotraqueal, até recentemente, era a forma mais usada de suporte respiratório primário. Entretanto, o suporte por ventilação não invasiva (VNI), especialmente com o uso da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), tem mostrado benefícios e vantagens sobre a VMI.<sup>2</sup> Além do uso como suporte respiratório primário, também já está bem estabelecido que o CPAP é dispositivo de transição de suporte respiratório após a extubação traqueal.<sup>3,4</sup>

A cânula nasal de alto fluxo (CNAF) é um dispositivo mais recente de suporte respiratório introduzido para RN e ganhou popularidade entre os médicos em todo o mundo, embora evidências que apoiem seu uso não estejam totalmente estabelecidas.<sup>4-6</sup> Vários ensaios clínicos ao longo da última década relataram dados sobre o uso da CNAF em RN

prematuros, tanto como modo primário de suporte respiratório no nascimento como após a extubação traqueal da VMI com resultados iversos.<sup>4-9</sup> Fizemos uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso da CNAF como suporte respiratório em RN prematuros após a extubação traqueal com o objetivo primário de avaliar a possível não inferioridade do método em relação ao CPAP nasal (CPAP), em termos de sucesso terapêutico. Como objetivos secundários, avaliamos os riscos de algumas possíveis complicações relacionadas aos métodos.

**Métodos**

O estudo foi baseado nas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Guidelines* (PRISMA).<sup>10</sup> Para a busca, foram usados vocabulários estruturados *Medical Subject Headings* (MeSH) para PubMed e *Emtree* para Embase. A estratégia de busca concentrou-se no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2018, sem filtros para idiomas, com as palavras-chave “(high flow) AND (CPAP OR nCPAP) AND extubation AND (prematurity OR preterm)”.

Foi feita ainda uma “busca manual” em repositórios da internet, resumos de congressos e *Google Scholar* para

identificar possíveis estudos não identificados pelas duas principais bases de dados pesquisadas.

### Critérios de elegibilidade

Para a revisão sistemática foram considerados elegíveis os estudos nos quais foi usado suporte respiratório através de cânula nasal de alto fluxo ( $> 1$  L/minuto) em comparação com o CPAP nasal, imediatamente após a extubação em recém-nascidos prematuros ( $< 37$  semanas).

Para a metanálise foram considerados elegíveis os estudos randomizados e controlados.

### Seleção de estudos e extração de dados

Dois investigadores conduziram independentemente a busca nos bancos eletrônicos de dados e extraíram as informações. Um terceiro investigador foi chamado a participar em caso de discordância entre os dois primeiros.

Foram lidos os títulos e resumos de todos os artigos como triagem inicial e, após desconsiderar os duplicados, foram excluídos aqueles que não eram relacionados ao tema, relatos de casos, cartas ao editor, estudos experimentais, questionários, consensos de especialistas e editoriais. Os artigos restantes foram lidos na íntegra.

Os períodos e as áreas de recrutamento de pacientes foram avaliados a fim de evitar uma possível contagem duplicada de pacientes incluídos em mais de um relatório pelos mesmos autores/grupos de trabalho.

Os dados categóricos para os desfechos foram extraídos para cada grupo de intervenção (CNAF e CPAP) e foram calculadas as *odds ratios* com intervalo de confiança de 95% (IC 95%), cada evento foi considerado com efeito fixo, com o uso do método de Mantel-Haenszel.

Para avaliação de não inferioridade foram calculadas as diferenças absolutas de risco para falhas terapêuticas e taxas de reintubação, com IC 95%; para que o tratamento com CNAF fosse considerado não inferior, o limite superior do intervalo de confiança de 95% deveria ser menor do que 20% e o limite inferior deveria ser negativo.<sup>11</sup>

A análise foi feita para efeitos fixos e os pesos são baseados no inverso das variâncias. As variâncias, por sua vez, são determinadas primariamente pelos tamanhos das amostras. Dessa forma, o estudo de Manley,<sup>12</sup> que conta com a maior amostra ( $n = 303$ ), contribui com maior peso para os desfechos e eventos adversos observados. Nesse tipo de análise, pode haver o risco de que os resultados de estudos menores possam ser praticamente ignorados, mas, devido à quase ausência de heterogeneidade, julgamos que a avaliação de efeitos fixos seja a mais adequada para essa metanálise.

Para comparação das idades gestacionais foram usadas médias e desvios-padrão, com cálculo da diferença média ponderada. A metanálise foi feita com o programa Review Manager (Rev Man) 5.3 (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

### Avaliação de risco de viés

O risco de viés nos estudos foi avaliado por meio de consenso entre os investigadores.

## Resultados

Foram encontrados 98 artigos (19 no PubMed, 74 no Embase e 5 nas referências por busca manual). Após triagem inicial e retirada dos artigos duplicados, restaram 81. Foram descartados 66 artigos, foram excluídos aqueles que não eram relacionados ao tema, desenho inadequado à revisão (relatos de casos, cartas ao editor, estudos experimentais, questionários, consensos de especialistas e editoriais), além de um artigo com RN a termo.

Os 15 artigos restantes foram lidos na íntegra, foram selecionados 10 artigos finais para a revisão sistemática (fig. 1). As características de cada estudo, inclusive autor principal, ano de publicação do estudo, desenho do estudo e desfecho principal estão na tabela 1. Dos estudos selecionados para a revisão sistemática, quatro eram randomizados controlados e foram incluídos para metanálise, com um total de 645 pacientes. Os dados estão resumidos na tabela 2.

Todos os estudos excluíram RN com suspeita de obstrução respiratória, malformações de vias aéreas ou cardiopulmonares graves. Optamos por não usar na metanálise os dados do estudo de Liu C<sup>13</sup> por incluir recém-nascidos não prematuros.

### Riscos de vieses observados

Devido às diferenças entre os dispositivos, não foi possível cegar as intervenções em qualquer dos estudos. Não houve tentativas de cegar as análises para os prognósticos secundários, com a única exceção para a ocorrência de hemorragias intraventriculares no estudo de Collins et al.,<sup>14</sup> em que as avaliações das imagens de ultrassonografia foram feitas sem identificação por radiologistas.

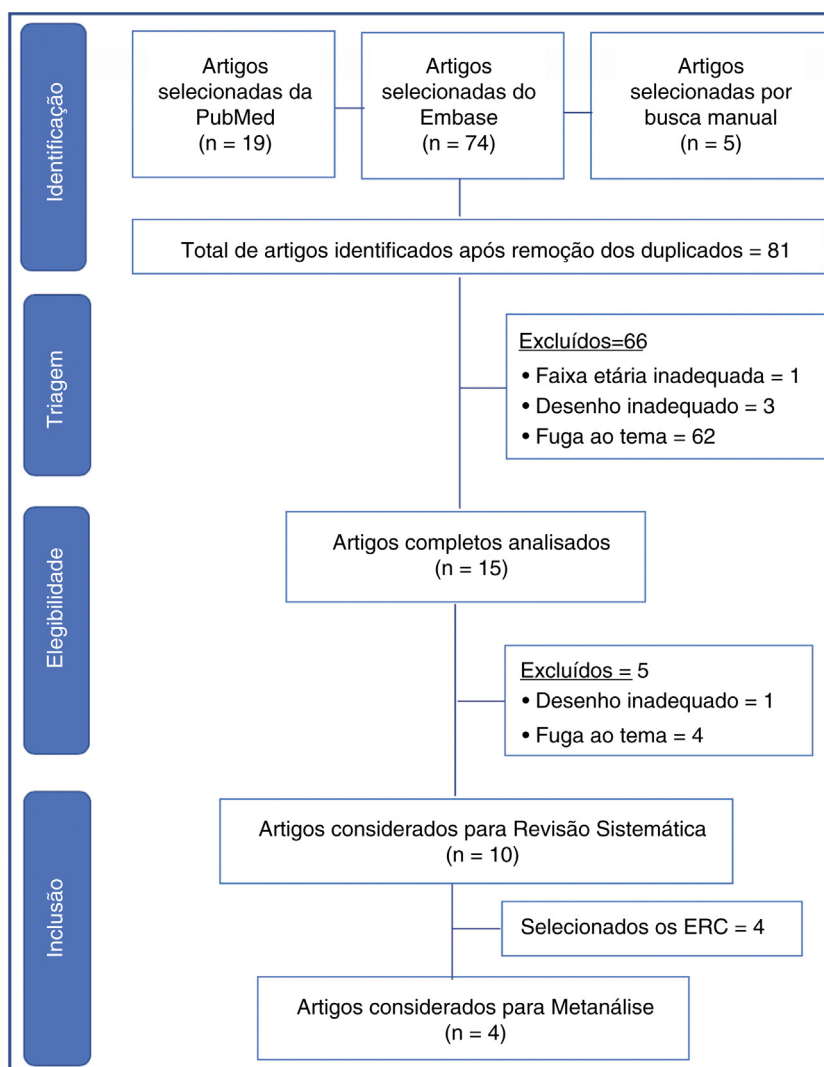
A decisão sobre reintubação foi deixada a critério dos médicos assistentes em todos os estudos. Alterações de taxas de fluxo também foram deixadas a critério dos médicos assistentes nos estudos de Collins et al.<sup>14</sup> e Manley et al.,<sup>12</sup> o que pode ter gerado diferenças não descritas entre os grupos. Não há descrição do método de aplicação do fluxo nos outros estudos.

Quanto à alocação, os estudos de Collins et al.,<sup>14</sup> Soonawad et al.<sup>8</sup> e Manley et al.<sup>12</sup> descrevem a randomização adequada por sequências aleatórias geradas em computador e alocação através de abertura de envelopes opacos e selados, no momento da extubação. Não há descrição do processo de randomização e alocação no estudo Kang et al.<sup>15</sup>

Não há, em qualquer dos estudos, anotação sobre a forma de obtenção dos prognósticos secundários dos estudos, exceto para eventos adversos graves (pneumotórax) em Manley et al.,<sup>12</sup> que eram comunicados ao investigador, e as lesões nasais, avaliadas através de escore próprio em Collins et al.<sup>14</sup> A avaliação de desfechos secundários através de registros médicos, ou seja, de forma retrospectiva na alta ou óbito, tem o potencial de provocar vieses.

### Desfechos avaliados

O desfecho primário avaliado foi a falha do método terapêutico em todos os estudos. Os critérios para falha terapêutica foram semelhantes: apneia (pausa respiratória  $> 20$  segundos), necessitaram de retorno para o CPAP (em caso de



**Figura 1** Fluxograma de seleção de artigos da revisão sistemática e metanálise. ERC, estudo randomizado controlado.

CNAF), BIPAP ou reintubação, em caso do CPAP; acidose respiratória, com pH <7,20-7,25 e PCO<sub>2</sub> >60-66 mmHg; aumento sustentado da FiO<sub>2</sub> >15-20% após a extubação.

Desfechos secundários presentes nos estudos foram a necessidade de reintubação, morte hospitalar, ocorrência de hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, pneumotórax, desenvolvimento de displasia broncopulmonar e trauma nasal.

A displasia broncopulmonar foi definida em todos os estudos como a necessidade de suporte respiratório ou oxigênio suplementar com 36 semanas de idade pós-gestacional. Já a enterocolite necrosante tem definição clara em Collins et al.,<sup>14</sup> são considerados os casos por evidência cirúrgica ou radiográfica de pneumatose intestinal, gás hepatobiliar ou peritoneal e é reportada pelos critérios de Bell ( $\geq 2$ ) nos outros artigos. Todas as hemorragias reportadas foram graus 3 (intraventriculares) e 4 (periventriculares). Os critérios para lesão nasal estão claros apenas em Collins et al.,<sup>14</sup> foi usado um escore próprio. Infelizmente, esse estudo não relata os números de lesões em cada grupo, apenas

os escores médios, não pode ser comparado aos demais estudos. Em Soonsawad et al.,<sup>8</sup> o trauma nasal é definido como qualquer sinal de hiperemia ou ruptura da pele em contato com o dispositivo. A não aplicação de um escore pode levar a importante heterogeneidade.

### Idade gestacional

Conforme demonstrado na [tabela 3](#), não houve diferenças médias significativas nas idades gestacionais pós-menstruais em 3 estudos, sem heterogeneidade significativa. O estudo Soonsawad et al.<sup>8</sup> apresenta os valores das idades em medianas e intervalos interquartis (27,5 semanas, IIQ 26-30 no grupo CNAF; 28 semanas, IIQ 25-29,5 no grupo CPAP,  $p = 0,72$ ), não foi possível a inclusão nessa comparação.

Em relação às falhas de tratamento, observa-se na análise dos quatro estudos uma heterogeneidade substancial, ainda que não significativa ([tabela 4](#)). Ao analisar as taxas de reintubação, no entanto, a heterogeneidade desaparece. Não há diferença significativa entre o número de falhas nos

**Tabela 1** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor/ano	População	n	Desenho	Desfecho primário
Muhsen et al. <sup>5</sup> , 2018	RN 24-29 semanas IPC	26	Estudo retrospectivo comparativo observacional	O estudo demonstra que a CNAF é similarmemente segura e eficaz em comparação com CPAP como suporte respiratório não invasivo no período pós-extubação em prematuros extremos.
Konda et al. <sup>6</sup> , 2018	RN 27-34 semanas IPC	64	Estudo prospectivo comparativo observacional	Embora seja uma modalidade com menor incidência de trauma nasal, a CNAF não parece ser tão efetiva quanto o CPAP no manejo de prematuros com desconforto respiratório após-extubação.
Soonsawad et al. <sup>8</sup> , 2017	RN < 32 semanas IPC	49	Estudo controlado randomizado	A taxa de falha de extubação não foi estatisticamente diferente entre os RN que estavam em suporte CNAF ou CPAP no período pós-extubação.
Ferguson et al. <sup>9</sup> , 2017		867	Revisão sistemática e metanálise	Os prematuros devem ser extubados com transição para suporte respiratório não invasivo. Na análise agrupada, não houve diferença entre CNAF e CPAP na falha do tratamento no prazo de 7 dias.
Kang et al. <sup>15</sup> , 2016	RN 26 – 31 + 6 semanas IPC	161	Estudo controlado randomizado	Em prematuros com idade entre 29-31 + 6 semanas, a CNAF tem uma eficácia semelhante ao CPAP após o desmame ventilatório, enquanto naqueles com menos de 29 semanas, a CNAF deve ser usada com cautela se selecionado como suporte respiratório não invasivo de primeira linha.
Zong-Tai et al. <sup>16</sup> , 2015		1.040	Revisão e metanálise	A CNAF é segura e eficaz na prevenção de falha de extubação em RN.
Liu <sup>13</sup> , 2014		255	Estudo controlado randomizado	A CNAF parece ter eficácia e segurança semelhantes às do CPAP quando aplicado imediatamente após a extubação para prevenir a falha na extubação.
Daish et al. <sup>17</sup> , 2014		726	Revisão sistemática e metanálise	Não há diferença significativa na taxa de falha de extubação em RN extubados com transição para CNAF em comparação com aqueles extubados com transição para CPAP.
Collins et al. <sup>14</sup> , 2013	RN < 32 semanas IPC	132	Estudo randomizado	A CNAF e o CPAP resultam em igual taxa de falha de extubação em RN < 32 semanas de IPG.
Manley et al. <sup>12</sup> , 2013	RN < 32 semanas IPC	303	Estudo controlado randomizado	A CNAF é segura e não inferior ao CPAP após a extubação de RN < 32 semanas de IPG e causa menos trauma nasal.

CNAF, cânula nasal de alto fluxo; CPAP, pressão positiva contínua de vias aéreas; IPC, idade pós-conceptual; RN, recém-nascidos.

pacientes que receberam CNAF ou CPAP, com diferença de risco de 9% (IC 95%, -1 a 13%) em favor do CPAP ( $p = 0,11$ ). No entanto, em dois estudos (Kang et al.<sup>15</sup> e Soonsawad et al.<sup>8</sup>) o limite superior do intervalo de confiança de 95% ultrapassa os 20% estabelecidos como parâmetro para não inferioridade (28% e 35%, respectivamente). Para o número de reintubações, a diferença de risco é de -3% a favor da CNAF (IC 95%, -9 a 2%,  $p = 0,24$ , [fig. 2](#)).

Em relação à ocorrência de displasia broncopulmonar e enterocolite necrosante, não se observou heterogeneidade entre os quatro estudos e as chances de ocorrência dos eventos foram semelhantes nos grupos que receberam CNAF ou CPAP ([tabela 5](#)).

A ocorrência de pneumotórax após a extubação foi pequena em todos os estudos, não houve heterogeneidade ou diferença entre CPAP e CNAF ([tabela 6](#)). Quanto à ocorrência de trauma nasal em números absolutos, foi substancialmente maior nos pacientes que receberam CPAP (51,7%) do que nos que receberam CNAF (18,7%),  $p < 0,0001$ . Ressaltamos que foi possível fazer a comparação em apenas dois estudos.

Não houve heterogeneidade significativa ou diferenças entre as chances de ocorrência de hemorragia intraventricular e mortes hospitalares nos pacientes que receberam CNAF ou CPAP ([tabela 7](#)). As *odds ratios* estão dispostas em forma gráfica na [figura 3](#).



**Tabela 2** Resumo dos estudos incluídos na metanálise

Autor/ano	População	N	Desenho	Desfechos presentes
Soonsawad et al., 2017 <sup>8</sup>	RN < 32 semanas IPC	CPAP: 25 CNAF: 24	Estudo controlado randomizado	Primário: falha da terapia Secundários: necessidade de reintubação em até 72 horas após a extubação, morte hospitalar, ocorrência de hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, pneumotórax, desenvolvimento de displasia broncopulmonar e trauma nasal
Collins et al., 2013 <sup>14</sup>	RN < 32 semanas IPC	CPAP: 65 CNAF: 67	Estudo controlado randomizado	Primário: falha da terapia Secundários: necessidade de reintubação em até 7 dias após a extubação, morte hospitalar, ocorrência de hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, pneumotórax, desenvolvimento de displasia broncopulmonar e trauma nasal
Manley et al., 2013 <sup>12</sup>	RN < 32 semanas IPC	CPAP: 151 CNAF: 152	Estudo controlado randomizado	Primário: falha da terapia Secundários: necessidade de reintubação em até 7 dias após a extubação, morte hospitalar, ocorrência de hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, pneumotórax, desenvolvimento de displasia broncopulmonar e trauma nasal
Kang et al., 2016 <sup>15</sup>	RN < 32 semanas IPC	CPAP: 82 CNAF: 79	Estudo controlado randomizado	Primário: falha da terapia Secundários: necessidade de reintubação em até 7 dias após a extubação, morte hospitalar, ocorrência de hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, pneumotórax, desenvolvimento de displasia broncopulmonar

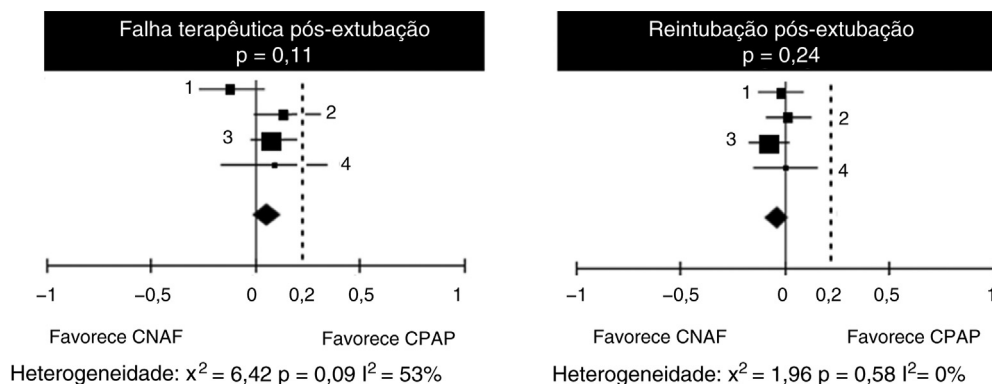
CNAF, cânula nasal de alto fluxo; CPAP, pressão positiva contínua de vias aéreas; IPC, idade pós-conceptual; RN, recém-nascidos.

**Tabela 3** Comparação entre as idades gestacionais dos prematuros no momento da randomização

Idade gestacional	CNAF			CPAP			Peso do estudo	Diferença média, 95% IC
	Média	DP	Total	Média	DP	Total		
Collins et al. <sup>14</sup>	27,9	1,95	67	27,6	1,97	65	13,4%	0,30 [-0,37-0,97]
Kang et al. <sup>15</sup>	29,1	1,0	79	29,2	1,1	82	57%	-0,10 [-0,42-0,22]
Manley et al. <sup>12</sup>	27,7	2,1	152	27,5	1,9	151	29,5%	0,20 [-0,25-0,65]
Total (95% CI)			298			298	100%	0,04 [-0,20-0,29]

Heterogeneidade:  $\chi^2 = 1,78$ ,  $df = 2$  ( $p = 0,41$ );  $I^2 = 0\%$   
 Teste para a medida do efeito:  $Z = 0,34$  ( $p = 0,73$ )

CI, intervalo de confiança; CNAF, cânula nasal de alto fluxo; CPAP, pressão positiva contínua de vias aéreas; DP, desvio-padrão.



**Figura 2** “Forest plots” das diferenças de risco e intervalos de confiança de 95%, pelo método de Mantel-Haenszel para falhas terapêuticas e número de reintubações entre os estudos (1: Collins et al.<sup>14</sup>; 2: Kang et al.<sup>15</sup>; 3: Manley et al.<sup>12</sup>; 4: Soonsawad et al.<sup>8</sup>).

**Tabela 4** Diferenças de risco para falhas terapêuticas e número de reintubações após a extubação, pelo Mantel-Haenszel. Valores negativos favorecem o CNAF e valores positivos demonstram superioridade do CPAP

Falhas terapêuticas	CNAF		CPAP		Peso do estudo	Diferença de risco (efeitos fixos, IC 95%)
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Estudo						
Collins et al. <sup>14</sup>	15	67	22	65	20,5%	-0,11 [-0,27-0,04]
Kang et al. <sup>15</sup>	29	79	19	82	25%	0,14 [-0,00-0,28]
Manley et al. <sup>12</sup>	52	152	39	151	47%	0,08 [-0,02-0,19]
Soonsawad et al. <sup>8</sup>	8	24	6	25	7,6%	0,09 [-0,16-0,35]
Total (IC 95%)		322		323	100%	0,06 [-0,01-0,13]
Total de eventos	104		86			
Heterogeneidade: $\chi^2 = 6,42$ , $df = 3$ ( $p = 0,09$ ); $I^2 = 53\%$						
Teste para a medida do efeito: $Z = 1,59$ ( $p = 0,11$ )						
Número de reintubações						
Estudo	Eventos	Total	Eventos	Total		
Collins et al. <sup>14</sup>	7	67	8	65	20,5%	-0,02 [-0,13-0,09]
Kang et al. <sup>15</sup>	11	79	10	82	25%	0,02 [-0,09-0,12]
Manley et al. <sup>12</sup>	27	152	38	151	47%	-0,07 [-0,17-0,02]
Soonsawad et al. <sup>8</sup>	2	24	2	25	7,6%	0,00 [-0,15-0,16]
Total (95% CI)		322		323	100%	-0,03 [-0,09-0,02]
Total de eventos	47		58			
Heterogeneidade: $\chi^2 = 1,96$ , $df = 3$ ( $p = 0,58$ ); $I^2 = 0\%$						
Teste para a medida do efeito: $Z = 1,18$ ( $p = 0,24$ )						

CI, intervalo de confiança; CNAF, cânula nasal de alto fluxo; CPAP, pressão positiva contínua de vias aéreas.

**Tabela 5** Odds ratios para ocorrências de displasia broncopulmonar e enterocolite necrosante

Displasia broncopulmonar	CNAF		CPAP		Peso do estudo	Odds ratio, M-H, efeitos fixos, 95% IC
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Estudo						
Collins et al. <sup>14</sup>	24	67	28	65	27,4%	0,74 [0,37-1,49]
Kang et al. <sup>15</sup>	5	79	6	82	8,3%	0,86 [0,25-2,93]
Manley et al. <sup>12</sup>	47	152	52	151	54,1%	0,85 [0,53-1,38]
Soonsawad et al. <sup>8</sup>	10	24	12	25	10,3%	0,77 [0,25-2,39]
Total (IC 95%)		322		323	100%	0,81 [0,57-1,16]
Número total de eventos	86		98			
Heterogeneidade: $\chi^2 = 0,13$ , $df = 3$ ( $p = 0,99$ ); $I^2 = 0\%$						
Teste para a medida do efeito: $Z = 1,13$ ( $p = 0,26$ )						
Enterocolite necrosante						
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Collins et al. <sup>14</sup>	2	67	5	65	29,9%	0,37 [0,07-1,98]
Kang et al. <sup>15</sup>	2	79	3	82	17,4%	0,68 [0,11-4,21]
Manley et al. <sup>12</sup>	3	152	7	151	41,8%	0,41 [0,11-1,63]
Soonsawad et al. <sup>8</sup>	2	24	2	25	10,9%	1,05 [0,14-8,08]
Total (IC 95%)		322		323	100%	0,52 [0,23-1,18]
Número total de eventos	9		17			
Heterogeneidade: $\chi^2 = 0,80$ , $df = 3$ ( $p = 0,85$ ); $I^2 = 0\%$						
Teste para a medida do efeito: $Z = 1,57$ ( $p = 0,12$ )						

CI, intervalo de confiança; CNAF, cânula nasal de alto fluxo; CPAP, pressão positiva contínua de vias aéreas. Valores de OR < 1 favorecem CNAF e > 1 o CPAP.

**Tabela 6** Odds ratios para pneumotórax e trauma nasal

Pneumotórax	CNAF		CPAP		Peso do estudo	Odds ratio, M-H, efeitos fixos, 95% IC
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Estudo						
Collins et al. <sup>14</sup>	0	67	1	65	33,2%	0,32 [0,01-7,96]
Kang et al. <sup>15</sup>	0	79	1	82	33,3%	0,34 [0,01-8,51]
Manley et al. <sup>12</sup>	0	152	1	151	33,5%	0,33 [0,01-8,14]
Soonsawad et al. <sup>8</sup>	0	24	0	25		Não estimável
Total (IC 95%)		322		323	100%	0,33 [0,05-2,11]
Número total de eventos	0		3			
Heterogeneidade: $\chi^2 = 0,00$ ; $\text{Chi}^2 = 0,00$ , $\text{df} = 2$ ( $p = 1$ ); $I^2 = 0\%$						
Teste para a medida do efeito: $Z = 1,17$ ( $p = 0,24$ )						
<b>Trauma nasal</b>						
Estudo	Eventos	Total	Eventos	Total		
Manley et al. <sup>12</sup>	29	152	80	151	87,9%	0,21 [0,12-0,35]
Soonsawad et al. <sup>8</sup>	4	24	11	25	12,1%	0,25 [0,07-0,97]
Total (IC 95%)		176		176	100%	0,21 [0,13-0,35]
Número total de eventos	33		91			
Heterogeneidade: $\chi^2 = 0,07$ , $\text{df} = 1$ ( $p = 0,79$ ); $I^2 = 0\%$						
Teste para a medida do efeito: $Z = 6,27$ ( $p < 0,00001$ )						

CI, intervalo de confiança; CNAF, cânula nasal de alto fluxo; CPAP, pressão positiva contínua de vias aéreas.

**Tabela 7** Odds ratios para hemorragia intraventricular e morte hospitalar

Hemorragia intraventricular	CNAF		CPAP		Peso do estudo	Odds ratio, M-H, efeitos fixos, 95% IC
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Estudo						
Collins et al. <sup>14</sup>	2	67	4	65	26,9%	0,47 [0,08-2,65]
Kang et al. <sup>15</sup>	2	79	2	82	13,1%	1,04 [0,14-7,56]
Manley et al. <sup>12</sup>	3	152	8	151	53,8%	0,36 [0,09-1,38]
Soonsawad et al. <sup>8</sup>	2	24	1	25	6,1%	2,18 [0,18-25,77]
Total (IC 95%)		322		323	100%	0,33 [0,05-2,11]
Número total de eventos	9		15			
Heterogeneidade: $\chi^2 = 1,97$ , $\text{df} = 3$ ( $p = 0,58$ ); $I^2 = 0\%$						
Teste para a medida do efeito: $Z = 1,23$ ( $p = 0,22$ )						
<b>Morte hospitalar</b>						
Collins <sup>14</sup>	1	67	3	65	29,1%	0,31 [0,03-3,09]
Kang et al. <sup>15</sup>	3	79	2	82	18,3%	1,58 [0,26-9,71]
Manley et al. <sup>12</sup>	15	152	6	151	52,6%	2,65 [1,00-7,02]
Soonsawad et al. <sup>8</sup>	0	24	0	25		Não estimável
Total (IC 95%)		322		323	100%	1,77 [0,83-3,79]
Número total de eventos	19		11			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2,87$ , $\text{df} = 2$ ( $p = 0,24$ ); $I^2 = 30\%$						
Teste para a medida do efeito: $Z = 1,48$ ( $p = 0,14$ )						

CI, intervalo de confiança; CNAF, cânula nasal de alto fluxo; CPAP, pressão positiva contínua de vias aéreas; M-H, Mantel-Haenszel.

Não houve mortes e ocorrência de pneumotórax no estudo de Soonsawad.<sup>8</sup> Apenas Manley<sup>12</sup> e Soonsawad<sup>8</sup> relataram trauma nasal de forma comparável.

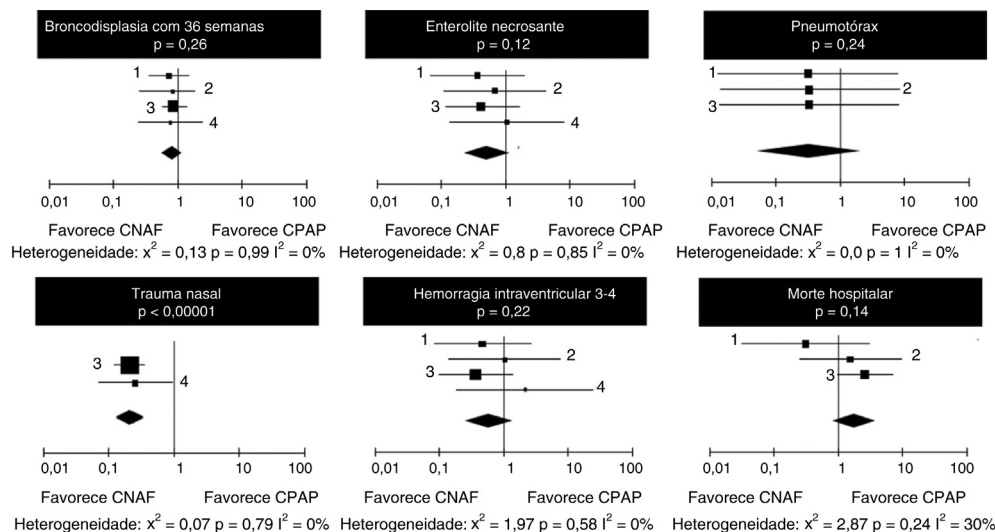
## Discussão

O uso da CNAF tem se difundido nas unidades de terapia intensiva neonatais. Entre as possibilidades de uso está o suporte respiratório após extubação traqueal em pacientes recém-nascidos prematuros. Entre os estudos selecionados

para esta revisão, destacam-se as metanálises. Esta revisão identificou quatro estudos controlados e randomizados de desenho bastante similar, foi possível analisar desfechos de interesse entre as duas intervenções feitas.

Nossa revisão demonstra que a CNAF tem desempenho não inferior ao CPAP em pacientes RN prematuros submetidos à extubação. Apesar de ainda haver divergências sobre a eficácia da CNAF sobre o CPAP, como demonstrou o estudo prospectivo de Konda et al.<sup>6</sup> Eles relataram que “embora seja uma modalidade com menor incidência de trauma





**Figura 3** “Forest plots” das *odds ratios* e intervalos de confiança de 95%, pelo método de Mantel-Haenszel dos outros desfechos secundários entre os estudos (1: Collins et al.<sup>14</sup>; 2: Kang et al.<sup>15</sup>; 3: Manley et al.<sup>12</sup>; 4: Soonsawad et al.<sup>8</sup>).

nasal, a CNAF não parece ser tão efetiva quanto o CPAP no manejo de prematuros com desconforto respiratório”.

Contudo, não foi possível análise de subgrupos, por exemplo, de crianças com idades gestacionais inferiores a 27 semanas, que foi a média observada nos estudos. Portanto, esta metanálise, e os estudos aqui analisados, não respondem à questão sobre qual é a menor idade gestacional segura para usar o método.

Manley et al.<sup>12</sup> sugeriram precaução ao usar o método em prematuros extremos, com idades inferiores a 26 semanas, porque o estudo não teve poder para avaliar eficácia nesse subgrupo. Em Kang et al.<sup>15</sup> foi feita análise de subgrupos em RN com idades gestacionais entre 26 e 28 semanas + 6 dias e foram comparados com RN com idades gestacionais entre 29 e 31 semanas + 6 dias. O grupo de RN mais prematuro apresentou significativamente maior percentual de falhas terapêuticas (45 vs. 30%,  $p = 0,03$ ).

Ferguson et al.<sup>9</sup> analisaram 867 pacientes incluídos nos estudos e concluíram que “os prematuros devem ser extubados com transição para suporte respiratório não invasivo, na análise agrupada não houve diferença entre CNAF e CPAP na falha do tratamento no prazo de 7 dias”. Zong-Tai et al.<sup>16</sup> analisaram 1.040 pacientes entre os estudos e concluíram que “a CNAF é segura e eficaz na prevenção de falha de extubação em recém-nascidos”. Daish et al.<sup>17</sup> analisaram 726 pacientes entre os estudos e concluíram que “não há diferença significativa na taxa de falha de extubação em neonatos extubados para CNAF em comparação com aqueles extubados para CPAP”.

Outro aspecto a se destacar na possibilidade de uso da CNAF é o menor risco de lesões nasais em pacientes submetidos a esse suporte respiratório comparativamente ao uso do CPAP.<sup>18</sup> Em Collins,<sup>14</sup> Manley<sup>12</sup> e Soonsawad,<sup>8</sup> o uso da CNAF foi associado a importante redução do risco de trauma nasal. A lesão à mucosa nasal pode ser uma causa de sepse não explicada em prematuros.<sup>19</sup> É importante notar que a não aplicação de um escore pode levar a importante heterogeneidade.

Em todos os estudos, nos casos de falha terapêutica na CNAF, foi permitido que os RN recebessem outro tipo de suporte respiratório não invasivo como o CPAP. Em Manley,<sup>12</sup> o CPAP com frequência não sincronizada evitou a reintubação em quase metade dos RN que falharam em CNAF. Esse retorno ao CPAP pode ter influenciado alguns dos desfechos secundários do grupo que usou a CNAF. Em Konda et al.,<sup>6</sup> apesar de um maior número de casos com falha terapêutica no grupo que usou CNAF, o número de reintubações foi igual entre os dois grupos. Não houve um número significativo de casos com o CPAP *versus* “ventilação com pressão positiva intermitente nasal” (NIPPV) para se efetuar uma comparação.

Não há evidências suficientes sobre se o uso da CNAF não aumenta o tempo de oferta de oxigênio ao prematuro e consequentemente seja responsável por aumento no número de casos de displasia broncopulmonar e maior tempo de internação.<sup>20</sup> Como é inerente a essa população, houve um grande número de casos de displasia broncopulmonar (28,5%), sem que a metanálise tenha detectado heterogeneidade e diferenças nas *odds ratios*. Podemos, então, afirmar que não há diferenças de risco para essa condição entre a CNAF e o CPAP e o mesmo pode ser entendido sobre o risco de reintubação e morte hospitalar. Para eventos como enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular e pneumotórax, a ocorrência de poucos casos pode comprometer o poder de análise, mas não há aparentemente diferença nos riscos. Através dos dados de metanálise, podemos considerar a CNAF como uma modalidade de suporte respiratório segura e não relacionada a aumento de casos de displasia broncopulmonar.

Com os quatro estudos incluídos na metanálise para o desfecho primário, tivemos 645 pacientes e as diferenças de risco mostraram que a CNAF não foi inferior ao CPAP no suporte respiratório pós-extubação em prematuros com menos de 32 semanas. O limite superior de 13% da diferença, observado na análise conjunta, parece razoável para afirmar a eficácia do método em relação ao CPAP.

Temos ainda poucos estudos de qualidade sobre o assunto, o que abre uma possibilidade para estudos controlados randomizados multicêntricos que possam melhor determinar a eficácia da CNAF em relação a outras formas de suporte respiratório não invasivo.

Esta revisão tem como limitação o reduzido número de estudos controlados randomizados disponíveis para análise. Os estudos eram metodologicamente adequados, embora a não ocultação da alocação não pudesse ser verificada em um dos estudos usado na metanálise (Kang et al.<sup>15</sup>). Os possíveis vieses observados, como por exemplo a falta de critérios para reintubação, deixada a critério dos médicos assistentes, pode ter levado a diferenças não identificadas entre os grupos, mas reflete a prática clínica diária nas unidades de terapia intensiva neonatais.

Como pontos fortes, podemos destacar a avaliação quase uniforme dos desfechos primários e secundários e o uso de métodos semelhantes para a entrega da mistura gasosa em cânulas de alto-fluxo, com aparelhos mais modernos. Em Manley,<sup>12</sup> Soonsawad<sup>8</sup> e Kang<sup>15</sup> foram usados equipamentos Fisher & Paykel® e em Collins<sup>14</sup> foi usado Vapotherm®. Não houve evidências de que um modelo comercial seja superior a outro.

## Conclusão

A CNAF não é inferior ao CPAP para o suporte respiratório após a extubação de recém-nascidos prematuros com idade gestacional igual a ou menor do que 32 semanas e apresenta taxas semelhantes de reintubação, embora o uso deva ser cauteloso em prematuros extremos com idade gestacional inferior a 26 semanas, não é possível ainda determinar a eficácia nessa faixa etária. O risco menor de trauma nasal deve ser levado em consideração ao se escolher entre as terapias. O uso da CNAF parece ser seguro e eficiente. Estudos multicêntricos, com diversas faixas gestacionais, são necessários.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014;133:171-4.
2. Govindaswami B, Nudelman M, Narasimhan SR, Misra S, Urquidez G, Kifle A, et al. Eliminating risk of intubation in very preterm infants with noninvasive cardiorespiratory support in the delivery room and neonatal intensive care unit. *Biomed Res Int*. 2019;2019:5984305.
3. Roberts CT, Hodgson KA. Nasal high flow treatment in preterm infants. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3:15.
4. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD006405.
5. Muhsen W, Roy R. A comparative study of HHHFNC and NCPAP in preventing reintubation in extreme preterm infants born at less than 30-week gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31:3197-200.
6. Konda KC, Lewis LE, Bhat RY, Purkayastha J, Kanaparthi S. Heated humidified high-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for the facilitation of extubation in preterm neonates with respiratory distress. *IJN*. 2018;9:14-20.
7. Abnave A, Kluckow M, Jacobs C. High flow nasal cannula (HFNC) as a weaning mode of ventilation in preterm infants: Changing trends, impact on respiratory outcomes and time of initiation of suck feeding. *J Paediatr Child Health*. 2018;54:S3-128.
8. Soonsawad S, Swatesutipun B, Limrungsikul A, Nuntnarumit P. Heated humidified high-flow nasal cannula for prevention of extubation failure in preterm infants. *Indian J Pediatr*. 2017;84:262-6.
9. Ferguson KN, Roberts CT, Manley BJ, Davis PG. Interventions to improve rates of successful extubation in preterm infants a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 2017;171:165-74.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
11. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2006;295:1152-60 [Erratum, *JAMA*. 296:1842.].
12. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med*. 2013;369:1425-33.
13. Liu C, The Collaborative Group for the Multicenter Study. Efficacy and safety of heated humidified high-flow nasal cannula for prevention of extubation failure in neonates. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014;52:271-6.
14. Collins CL, Holberton JR, Barfield C, Davis PG. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure post extubation in premature infants. *J Pediatr*. 2013;162:949-54.
15. Kang W-Q, Xu B-L, Liu D-P, Zhang YD, Guo J, Li ZH, et al. Efficacy of heated humidified high-flow nasal cannula in preterm infants aged less than 32 weeks after ventilator weaning. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18:488-91.
16. Zong-Tai F, Zu-Ming Y, Dan-Feng G, Xiao-Lu Y. Clinical efficacy of heated humidified high-flow nasal cannula in preventing extubation failure in neonates: a meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015;17:1327-32.
17. Daish H, Badurdeen S. Heated humidified high-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for post extubation ventilatory support in neonates: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:S208.
18. Fernandez-Alvarez JR, Gandhi RS, Amess P, Watkins R, Rabe H. Heated humidified high-flow nasal cannula versus low-flow nasal cannula as weaning mode from nasal CPAP in infants  $\leq$  28 weeks of gestation. *Eur J Pediatr*. 2014;173:93-8.
19. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, et al. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;115:e262-8.
20. Heath Jeffery RC, Broom M, Shadbolt B, Todd DA. Increased use of heated humidified high flow nasal cannula is associated with longer oxygen requirements. *J Paediatr Child Health*. 2017;53:1215-9.