

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM REABILITAÇÃO FUNCIONAL

Yessa do Prado Albuquerque

**O CATETER NASAL DE ALTO FLUXO COMO SUPORTE RESPI-
RATÓRIO APÓS A EXTUBAÇÃO DA POPULAÇÃO NEONATAL E
PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Santa Maria, RS, Brasil
2020

Yessa do Prado Albuquerque

**O CATETER NASAL DE ALTO FLUXO COMO SUPORTE RESPIRATÓRIO
APÓS A EXTUBAÇÃO DA POPULAÇÃO NEONATAL E PEDIÁTRICA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao curso de mestrado do Programa de Pós Graduação em Reabilitação Funcional, Área de Concentração em processos de avaliação e intervenções em reabilitação cardiorrespiratória e metabólica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Reabilitação Funcional**.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Isabella Martins de Albuquerque
Coorientador: Prof. Dr. Felipe Barreto Schuch

Santa Maria, RS
2020

do Prado Albuquerque, Yessa

O CATETER NASAL DE ALTO FLUXO COMO SUPORTE RESPIRATÓRIO APÓS A EXTUBAÇÃO DA POPULAÇÃO NEONATAL E PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE / Yessa do Prado Albuquerque.- 2020.

140 p.; 30 cm

Orientadora: Isabella Martins de Albuquerque

Coorientador: Felipe Barreto Schuch

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Reabilitação Funcional, RS, 2020

1. Sistema respiratório do neonato 2. Sistema respiratório da criança 3. Desmame e extubação do paciente crítico neonatal e pediátrico 4. Cateter nasal de alto fluxo I. Martins de Albuquerque, Isabella II. Barreto Schuch, Felipe III. Título.

Yessa do Prado Albuquerque

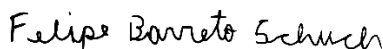
**O CATETER NASAL DE ALTO FLUXO COMO SUPORTE RESPIRATÓRIO
APÓS A EXTUBAÇÃO DA POPULAÇÃO NEONATAL E PEDIÁTRICA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao curso de mestrado do Programa de Pós Graduação em Reabilitação Funcional, Área de Concentração em processos de avaliação e intervenções em reabilitação cardiorrespiratória e metabólica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Reabilitação Funcional**

Aprovado em 26 de junho de 2020



Isabella Martins de Albuquerque, Dr^a.
(Presidente/Orientador)



Felipe Barreto Schuch, Dr.
(Coorientador)



Graciele Sbruzzi, Dr^a. (UFRGS)



Angela Weinmann, Dr^a. (UFSM/UFN)

Santa Maria, RS
2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha orientadora Prof^ª. Dr^ª. Isabella Martins de Albuquerque por ter confiado e acreditado na minha trajetória e assim aceitar o desafio de me orientar com este tema tão especial para mim. Ao Prof. Dr. Felipe Barreto Schuch por ter aceito o convite de ser o coorientador deste estudo, por toda a sua paciência, dedicação e agilidade nas resoluções dos inúmeros problemas que surgiriam durante esta trajetória. Agradeço ao universo por ter colocado vocês dois ao meu lado neste momento de incertezas, vocês me deram forças para seguir acreditando que podemos ter um mundo melhor.

Minha gratidão também à banca avaliadora Prof^ª. Dr^ª. Graciele Sbruzzi e Prof^ª. Dr^ª. Ângela Weinmann pela disponibilidade em um momento tão delicado como o que vivemos e por todas as contribuições feitas na qualificação e agora na defesa deste estudo.

Um agradecimento especial à equipe da unidade de terapia intensiva pediátrica/HUSM, em especial às minhas colegas fisioterapeutas: Marlove Nascimento, Jaqueline Stivanin, Mariah Smidt e Tibiana Reinstein. Obrigada por toda a compreensão e pelos ajustes feitos na escala de trabalho os quais permitiram a realização do mestrado. Agradeço ainda por toda a contribuição de vocês nas inúmeras conversas informais, estas essenciais para a construção do tema e do resultado final deste estudo.

À Mestre Tamires Daros dos Santos, obrigada por ter aceito o convite de ser a segunda revisora desta revisão sistemática e ter feito um trabalho impecável. Aos demais colaboradores e autores do artigo: Mariah Smidt, que além de colega participou ativamente na escrita e construção do artigo e das análises; à Mestre Renata Gonçalves, que contribuiu com diversas leituras e questionamentos sobre o estudo; a Isa Zhang Li, que topou a aventura de traduzir todos os artigos em chinês para o português, e assim o fez com uma agilidade incrível. Também agradeço ao Prof. Dr. Dannuey Machado Cardoso que com compromisso abraçou o trabalho e auxiliou durante toda a finalização do mesmo. Obrigada!

À Prof^ª. Dr^ª. Camila Schivinski que foi a responsável por abrir as portas da fisioterapia pediátrica para mim. Além de me apresentar essa área da qual nunca mais saí, continuou a contribuir em minha formação mesmo depois da graduação. Obrigada pelas revisões e sugestões que foram essenciais para este trabalho.

Aos professores e técnicos do Programa de Pós-Graduação em Reabilitação Funcional da Universidade Federal de Santa Maria agradeço pela oportunidade de me proporcionar uma formação pública de qualidade. Em especial agradeço à secretária Thaís por sempre nos receber com tanta leveza, tranquilizando qualquer aluno de pós graduação. Aos colegas de mestrado pelos momentos vividos e pelas experiências compartilhadas sou eternamente grata.

Aos meus amigos de Santa Maria e de Florianópolis, que jamais iriam imaginar essa trajetória em meu currículo, deixo aqui meu agradecimento a vocês. Em especial quero agradecer ao Mestre Lucas Voigt por seu entusiasmo científico e auxílio nas bases de dado.

E por fim, sou grata à minha família! Ao Pedro por escolher compartilhar a vida comigo. Por me apoiar e participar de cada aventura, por fazer café para acalantar a alma nos momentos de incertezas e por cuidar da nossa vida enquanto fui ausente. Obrigada por toda a paciência e compreensão. Te amo! Aos meus pais, professores universitários aposentados, que doaram suas vidas para a instituição de ensino público e lutaram fortemente por uma educação pública de qualidade. A experiência da docência de vocês me fez enxergar o porquê de toda esta história de luta: ensinar é um combustível. Obrigado por serem meus exemplos de profissionais impecáveis e que sempre acreditaram em meu potencial. Aos meus irmãos Yve e Yago agradeço por sempre me estimularem a crescer como pessoa e por deixarem a minha vida mais colorida. À minha mais pequena irmã, Clara, por me mostrar que

sempre temos o que aprender e que precisamos crescer como seres humanos para construirmos um mundo melhor. À minha “boadrasta” Felipa, por também seguir o desafio de ser professora e estar sempre presente nos desafios de nossas vidas. E por fim, e não menos importante, agradeço aos meus sogros por sempre torcerem pelas nossas conquistas, minhas e do Pedro. A vocês: toda a minha gratidão do mundo! Amo cada um de vocês!

Muita gratidão por todos que cruzaram este meu caminho e também por esta aventura pessoal e profissional que foi o mestrado!

Vamos pegar nossos livros e canetas. Elas são nossas armas mais poderosas. Uma criança, um professor, uma caneta e um livro podem mudar o mundo. A educação é a única solução

(Malala Yousafzair)

RESUMO

O CATETER NASAL DE ALTO FLUXO COMO SUPORTE RESPIRATÓRIO APÓS A EXTUBAÇÃO DA POPULAÇÃO NEONATAL E A PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

AUTORA: Yessa do Prado Albuquerque
ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. Isabella Martins de Albuquerque
COORDENADOR: Prof. Dr. Felipe Barreto Schuch

A falha no processo de desmame da ventilação mecânica invasiva e por consequência a reintubação do paciente já está relacionada com o aumento das taxas de mortalidade e de tempo de internação hospitalar. Em virtude disto, muitos estudos visam elucidar qual seria o melhor suporte respiratório após a extubação dos pacientes neonatais e pediátricos. Dentre eles, o cateter nasal de alto fluxo (CNAF) é uma nova tecnologia que propõe um suporte respiratório por diferentes mecanismos de ação. O presente estudo teve a seguinte pergunta de partida: o CNAF reduz as taxas de reintubações, com segurança e eficácia, comparado à terapia padrão (TP) na população neonatal assim como na pediátrica? Trata-se de uma revisão sistemática norteada pelas as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), na qual foram incluídos ensaios clínicos randomizados que comparassem o suporte respiratório após a extubação com o grupo que utilizou o CNAF versus oxigenoterapia ou ventilação não invasiva em pacientes neonatos ou pediátricos. As buscas foram realizadas nas bases de dados da MEDLINE, EMBASE, Web of SCIENCE, LILACS, CENTRAL e CINAHL em julho de 2019 e atualizada em julho de 2020. Todas metanálises foram realizadas no software *Review Manager*[®] e a presença de viés de publicação foram executadas pelo *Comprehensive Meta-Analysis*[®]. Dos 1296 artigos não duplicados, 8 artigos foram incluídos na população neonatal (n=1322) e 2 na população pediátrica (n=252). Não houve diferença nas taxas de reintubação no grupo que utilizou o CNAF versus TP na população neonatal, assim como na pediátrica. No entanto, os neonatos (0,33; 0,24 até 0,46; p<0,00) e os prematuros (0,27; 0,07 até 0,98; p=0,05) que utilizaram CNAF foram predispostos a um menor risco de lesão nasal comparados aos que utilizaram CPAP. Ainda, a população neonatal apresentou um menor risco para distensão abdominal quando utilizou o CNAF (0,34; 0,17 até 0,68; p= 0,002). Na população pediátrica não houve diferença significativa ao comparar oxigenoterapia convencional com CNAF (0,43; 0,1 até 1,92; p=0,27). Em conclusão, a taxa de reintubação do CNAF não foi diferente com a TP em neonatos, e adicionalmente propiciou menores riscos adversos nesta população. Na população pediátrica o CNAF não foi diferente nas taxas de reintubação quando comparado a TP. Esta revisão evidencia que há uma lacuna de estudos científicos nestas populações que elucidem outros benefícios do CNAF na extubação destes pacientes.

Palavras-chave: Cateter nasal de alto fluxo; Extubação; Pediatria; Neonatologia.

ABSTRACT

HIGH-FLOW NASAL CANNULA AFTER EXTUBATION OF NEOPEDIATRIC PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED AND METANALYSES

AUTHOR: Yessa do Prado Albuquerque
ADVISOR: Prof^a. Dr^a. Isabella Martins de Albuquerque
CO-ADVISOR: Prof. Dr. Felipe Barreto Schuch

The failure in the weaning process of invasive mechanical ventilation and consequently the patient's reintubation is already related to the increase in mortality rates and length of hospital stay. Therefore, many studies aim to elucidate what would be the best respiratory support after extubation of neonatal and pediatric patients. Among them, the High-flow nasal cannula (HFNC) is a new technology that proposes respiratory support through different mechanisms of action. The present study had the following starting question: does HFNC reduce reintubation rates, safely and effectively, compared to standard therapy (ST) in the neonatal as well as in the pediatric population? This is a systematic review guided by the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The searches were performed in the databases of MEDLINE, EMBASE, Web of SCIENCE, LILACS, CENTRAL and CINAHL in July 2019 and updated in July 2020. All meta-analyses were performed in the Review Manager® software and the presence of publication bias was performed by Comprehensive Meta-Analysis®. Of the 1296 non-duplicated articles, 8 articles were included in the neonatal population (n = 1322) and 2 in the pediatric population (n = 252). There was no difference between HFNC and ST in reintubation rates on the neonatal population, as well as in the pediatric population. However, neonates (0.33; 0.24 to 0.46; p < 0.00) and premature infants (0.27; 0.07 to 0.98; p = 0.05) who used HFNC were predisposed to a lower risk of nasal injury compared to CPAP. In addition, the neonatal population had a lower risk for abdominal distention when using CNAF (0.34; 0.17 to 0.68; p = 0.002). In pediatrics, there was no difference with HFNC versus conventional oxygen therapy (0.43; 0.1 to 1.92; p = 0.27). In conclusion, the HFNC was no different from ST in reintubation rates of neonates, additionally providing lower adverse risks in this population. In the pediatric population, CNAF was not different in reintubation rates when compared to ST. This review highlights that there is a gap in scientific studies in these populations that elucidate other benefits of CNAF in extubation.

Keywords: High flow nasal cannula; Extubation; Pediatrics; Neonatology.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Ilustração 1 –A mistura do oxigênio ofertado com o ar ambiente e com a oxigenoterapia convencional e a CNA	16
Ilustração 2 – O sistema de CNAF e as marcas disponíveis	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Diferenças entre os sistemas fornecidos no mercado de CNAF.....	18
Tabela 2 – Fluxos iniciais típicos para início do uso da CNAF	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BiPAP	Bilevel Positive Pressure Airway
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas
CNAF	Cânula Nasal de Alto Fluxo
CO ₂	Dióxido de Carbono
DECS	Descritores de Ciência da Saúde
F _i O ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
GRADE	Grades of recommendations assessment, development, and evaluation
MeSH	Medical Subject Headings
RR	Risk Ratio
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
PaCO ₂	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono
PEEP	Pressão Expiratória Final Positiva
PN	Peso ao nascer
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses
SatO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
TP	Terapia Padrão
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VA	Via Aérea
VAS	Vias Aéreas Superiores
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VNI	Ventilação Mecânica Não Invasiva
IOT	Intubação Orotraqueal
IG	Idade Gestacional
WMD	Média Ponderada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	9
2.1	OBJETIVO GERAL.....	9
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1	SISTEMA RESPIRATÓRIO DO NEONATO.....	9
3.2	SISTEMA RESPIRATÓRIO DA CRIANÇA.....	11
3.3	DESMAME E EXTUBAÇÃO DO PACIENTE CRÍTICO NEONATAL E PEDIÁTRICO.....	12
3.3.1	Suportes respiratórios após a extubação	14
3.3.1.1	Ventilação não invasiva.....	14
3.3.1.2	Oxigenoterapia convencional.....	15
3.4	CATETER NASAL DE ALTO FLUXO.....	17
3.4.1	Mecanismos de ação do cateter nasal de alto fluxo	20
3.4.1.1	Redução do trabalho metabólico.....	20
3.4.1.2	Lavagem de dióxido de carbono e diminuição do espaço morto anatômico.....	21
3.4.1.3	Resistência das Vias Aéreas.....	21
3.4.1.4	Pressão Expiratória Final (PEEP).....	22
3.4.2	Aplicabilidade do CNAF	22
3.4.3	Efeitos adversos e contraindicações	23
4	MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	23
4.2	ESTRATÉGIA DE PESQUISA.....	24
4.2	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E ETAPAS.....	24
4.3	EXTRAÇÃO DE DADOS.....	26
4.4	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	27
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
5	ARTIGO	30
6	MATERIAL SUPLEMENTAR	57
6.1	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	57
6.1.1	Pubmed	57
6.1.2	Web of SCIENCE	57
6.1.3	LILACS	58
6.1.4	CINAHL	59
6.1.5	EMBASE	59
6.1.6	CENTRAL	60
6.2	RESULTADOS DAS BUSCAS.....	62
6.2.1	Total de estudos na busca inicial	62
6.2.2	Artigos excluídos após leitura de Abstract e Título	62
6.2.3	Artigos excluídos após leitura completa do artigo	63
6.2.4	Descrição detalhada dos estudos excluídos	63
6.2.5	Artigos excluídos após contato com os autores	67
6.2.6	Artigo incluídos	68
6.3	ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS.....	69
6.4	FIGURAS SUPLEMENTARES PARA PUBLICAÇÃO.....	69
6.5	CHECK LIST PRIMA.....	73
7	ANÁLISES	75

7.1	DESFECHO PRINCIPAL:	75
7.1.1	Análises da taxa de reintubação do neonato que utilizou o CNAF versus o CPAP	75
7.1.1.1	<i>Metanálise</i>	75
7.1.1.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	75
7.1.2	Análises da taxa de reintubação da população pré-termo que utilizou o CNAF versus o CPAP	77
7.1.2.1	<i>Metanálise</i>	77
7.1.2.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	77
7.1.3	Análise com os prematuros acima de 28 semanas de IG	78
7.1.3.1	<i>Metanálise</i>	78
7.1.3.2	<i>Análise de viés de publicação</i>	78
7.1.4	Análise com o neonato com menos de 28 semanas de idade gestacional	79
7.1.4.1	<i>Metanálise</i>	79
7.1.4.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	79
7.1.5	Análise dos estudos que compararam prematuros com 7 dias de análise de extubação no desfecho taxa de reintubação utilizando o CNAF versus CPAP	80
7.1.5.1	<i>Metanálise</i>	80
7.1.5.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	80
7.1.6	Análise dos estudos que compararam prematuros com até 5 dias de análise de extubação no desfecho taxa de reintubação utilizando o CNAF versus CPAP	82
7.1.6.1	<i>Metanálise</i>	82
7.1.6.2	<i>Análise de viés de publicação</i>	82
7.1.7	Análise da taxa de reintubação da população pediátrica que utilizou o CNAF versus o CPAP	82
7.1.7.1	<i>Metanálise</i>	82
7.1.7.2	<i>Análise de viés de publicação</i>	82
7.2	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	82
7.2.1	Análises do tempo de internação hospitalar de crianças neonatais que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação	82
7.2.1.1	<i>Metanálise</i>	83
7.2.1.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	83
7.2.2	Análises duração da oxigenoterapia de neonatais que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação	84
7.2.2.1	<i>Metanálise</i>	84
7.2.2.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	84
7.2.3	Análises da duração do suporte respiratório total após a extubação de neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação	86
7.2.3.1	<i>Metanálise</i>	86
7.2.3.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	86
7.2.4	Análises das taxas lesão nasal em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação	87
7.2.4.1	<i>Metanálise</i>	87
7.2.4.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	88
7.2.5	Análises do total de lesões nasais prematuros que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação	89
7.2.5.1	<i>Metanálise</i>	89
7.2.5.2	<i>Análise de viés de publicação</i>	89

7.2.6	Análises do total de pneumotórax em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação.....	89
7.2.6.1	<i>Metanálise.....</i>	89
7.2.6.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	90
7.2.7	Análises do total de pneumotórax em prematuro que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação.....	92
7.2.7.1	<i>Metanálise.....</i>	92
7.2.7.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	92
7.2.8	Análises do total de distensão abdominal em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação.....	93
7.2.8.1	<i>Metanálise.....</i>	93
7.2.8.2	<i>Análise de viés de publicação</i>	93
7.2.9	Análises do total de displasia broncopulmonar em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação.....	94
7.2.9.1	<i>Metanálise.....</i>	94
7.2.9.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	94
7.2.10	Análise do total de displasia broncopulmonar (com definição) que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação.....	95
7.2.10.1	<i>Metanálise</i>	96
7.2.10.2	<i>Análise de viés de publicação.....</i>	96
7.2.11	Análise do total de enterocolite necrosante em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação.....	96
7.2.11.1	<i>Metanálise</i>	96
7.2.11.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	96
7.2.12	Análise do total de disfunções cerebrais em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação.....	98
7.2.12.1	<i>Metanálise</i>	98
7.2.12.2	<i>Análises de viés de publicação</i>	98
8	CONCLUSÃO.....	99
	REFERÊNCIAS.....	101
	ANEXO A – Ficha clínica para avaliação de elegibilidade dos artigos	107
	ANEXO B- Normas para publicação da Revista The Journal of Pediatrics..	109

1 INTRODUÇÃO

A falência respiratória é uma das principais indicações de internação nas unidades de terapia intensiva (UTI) e, conseqüentemente, uma parcela alta de crianças necessitam de intubação orotraqueal (IOT) e ventilação mecânica invasiva (VMI) para o manejo terapêutico (BONORA et al, 2018). Frente a esta realidade, o suporte respiratório é um dos cuidados primordiais na atenção à saúde destas crianças (JABER, 2017).

O processo de desmame da VMI e a extubação da via aérea artificial são processos importantes nas unidades de terapia intensivas (UTI), visto que falhas nestes procedimentos estão relacionadas a altas na taxa de mortalidade (BLANCO, ESQUINAS, 2017) e de custos hospitalares (ABU- SULTANEH, MASTROPIETRO, 2019). Partindo dessa questão, os estudos visam investigar estratégias para otimizar o desmame do suporte invasivo (BLANCO, ESQUEINAS, 2017; BONORA et al, 2018) buscando estratégias de suporte ventilatório pós extubação para reduzir as taxas de falha de extubação (MAGGIORE et al, 2018).

A utilização do oxigênio após extubação já é rotina nas UTI pediátricas, principalmente em virtude da redução da hipoxemia (HERNANDEZ et al, 2016). Para tal, máscaras de Venturi e cateteres nasais de oxigênio são utilizados (ZHU et al, 2019), assim como a ventilação mecânica não invasiva (VNI) é o suporte respiratório após a extubação de recomendação de nível A na população neonatal (CARVALHO, 2009; BONORA et al, 2018). Contudo, o cateter nasal de alto fluxo (CNAF) surge como uma nova tecnologia de suporte respiratório que parece auxiliar após a extubação por diferentes meios de ação (NI et al, 2017)

O CNAF tem como princípio fornecer uma mistura de gás umidificado e aquecido em um fluxo maior que o fluxo inspiratório (DRES, DEMOULE, 2017; BAUDIN, POUYAU, 2017, KWON, 2020). Este fluxo chega ao paciente com uma temperatura entre 34 °C e 37 °C, com uma umidificação relativa de gás próxima a 100%, reduzindo a resistência das vias aéreas superiores e melhorando o conforto da terapia (DRES, DEMOULE, 2017). Sabe-se que o próprio fluxo inspiratório gera uma pressão expiratória final positiva (PEEP) e lava o dióxido de carbono (CO₂) expirado, reduzindo o espaço morto anatómico (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017; SCHMID, OLBERTZ, BALLMANN, 2017; DRES, DEMOULE, 2017). O fluxo inspiratório ainda melhora a sincronia tóraco-abdominal e reduz frequências respiratória, conforme demonstrado no estudo de Itagaki (2019) em crianças após cirurgia cardíaca. Portanto, em decorrência de tais características, o CNAF é vantajoso em questões de umidificação, redução da resistência das vias aéreas superiores, oxigenação e trocas gasosas (SHARMA, CHAKRABORT, 2020; SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017).

A indicação deste dispositivo está esclarecida em alguns estudos publicados com a população adulta por reduzir as taxas de reintubações, assim como suporte primário para pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica (DRES, DEMOULE, 2017, NI et al, 2017; XU et al, 2018). Entretanto, os estudos conduzidos na população pediátrica ainda demonstram divergências (TESTA et al, 2014; AKYILDIZ et al, 2018; SOONSAWAD et al, 2017; BAUDIN, POUYAU, 2017). Akyildiz et al (2018) afirmam que o CNAF é superior à oxigenoterapia convencional de pacientes pediátricos após a extubação, com o achado de 4% de taxa de reintubação na utilização do CNAF, comparado a 22% no grupo que utilizou a oxigenoterapia. Já Testa et al (2014), contrariando esta pesquisa, não encontraram diferenças significativas entre grupos. Soonsawad et al (2017) comparou o CNAF com a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) em prematuros e, também, não encontrou diferenças nas taxas de falha da extubação, mas o considera uma alternativa de suporte respiratório após a extubação enquanto Campbell (2006) conclui que não é um suporte comparável com o CPAP.

Em virtude de tais divergências, a utilização do CNAF em crianças e recém-nascidos é baseada nas experiências individuais, visto que não há guidelines para orientar os profissionais da saúde (HOSHEH, EDWARDS, RAMNARAYAN, 2020). Em somatória, até este momento, algumas revisões sistemáticas foram realizadas avaliando a efetividade e a segurança do uso do CNAF na população neonatal, (WILKINSON et al, 2016; CHAKRAVARTHY KONDA et al, 2018; HONG et al, 2019; FLEEMAN, 2019; COLLETI et al, 2020) porém tais revisões incluíram estudos que utilizavam o método intubação-surfactante-extubação (INSURE) e este método é melhor analisado com as diferentes formas de administração de surfactante, assim como já foi publicado (ISAYAMA, CHAI-ADISAKSOPHA, MCDONALD, 2015). É importante destacar ainda que apenas duas revisões sistemáticas foram publicadas na população pediátrica sobre essa temática, porém sem estudos suficientes para realizar uma metanálise (MAYFIELD et al, 2014. MIKALSEN, DAVIS, ØYMAR, 2016). Assim, ao melhor de nosso conhecimento, há uma lacuna de pesquisas de qualidade e quantidade em crianças, especialmente que proporcionem informações estratificadas desta população, elucidando os efeitos das intervenções frente às alterações biológicas relativas ao desenvolvimento (FARID-KAPADIA et al, 2017).

Dessa forma, o presente estudo assume um importante papel na ampliação do conhecimento científico acerca das contribuições do CNAF como suporte respiratório após a extubação de pacientes neonatais e pediátricos a fim de explorar as particularidades de cada população com a seguinte pergunta de partida: o CNAF reduz as taxas de reintubações, com

segurança e eficácia, comparado à terapia padrão (TP) na população neonatal assim como na pediátrica?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia e a segurança do CNAF para as taxas de reintubações versus terapia padrão (TP) em pacientes neonatais e pediátricos

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o risco de viés das pesquisas publicadas na população neonatal e pediátrica;
- Descrever os efeitos adversos de cada suporte respiratório na população neonatal e na população pediátrica;
- Descrever os critérios de extubação em ambas populações;
- Analisar o tempo de internação hospitalar e de terapia intensiva na população neonatal e na população pediátrica com o uso do CNAF versus terapia padrão;
- Analisar o tempo de oxigenoterapia na população neonatal e na população pediátrica que utilizou o CNAF versus terapia padrão.
- Analisar a duração do suporte respiratório total na população neonatal e na população pediátrica que utilizou o CNAF versus terapia padrão.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 SISTEMA RESPIRATÓRIO DO NEONATO

A população neonatal é considerada aquela que possui de 0 há 27 dias de idade vida (WILLIAMS et al, 2012), sendo os prematuros aqueles que nasceram antes de completar as 37 semanas de IG e atermos os que nasceram com $IG \geq 37$ semanas (WHO, 2018). Infere-se que quanto mais cedo este recém-nascido nascer, mais frágil e mais crítico será este prematuro (ALTIMIER, PHILLIPS, 2018) justamente pelo nascimento interromper o desenvolvimento dos sistemas agregando questões de imaturidade pulmonar, drive respiratório ineficaz,

parede torácica altamente complacente e deficiência no surfactante pulmonar predispondo a colapsos alveolares (CHAWLA et al, 2017).

Em primeiro lugar, o sistema pulmonar não está totalmente desenvolvido nem mesmo ao nascimento (HAMMER, EBER, 2005), visto que a fase de desenvolvimento pulmonar chamada fase sacular se estende até os primeiros anos de vida (MULLASSERY, SMITH, 2015). Na 16ª semana gestacional as vias aéreas de condução estão formadas e no final do sétimo mês inicia-se o desenvolvimento alveolar idade (HAMMER, EBER, 2005).

O nascimento prematuro interrompe o processo de desenvolvimento e compromete toda a função pulmonar, e desta forma, estes recém nascidos desenvolvem um maior trabalho respiratório para conseguir efetivar uma troca gasosa (SMITH et al, 2010). Cabe ressaltar que o surfactante pulmonar, redutor da tensão superficial alveolar e essencial para o pleno desenvolvimento pulmonar, começa a ser secretado pelos pneumócitos tipo II por volta da 26ª semana e será secretado ao lúmen das VA por volta da 30ª semana gestacional (MULLASSERY, SMITH, 2015). Acredita-se que somente por volta da 36ª semana gestacional o pulmão estaria pronto para suportar uma respiração, mesmo que o mesmo esteja em crescimento acelerado das suas estruturas (MULLASSERY, SMITH, 2015). Assim, por uma questão fisiológica de amadurecimento pulmonar, a incidência da síndrome do desconforto respiratório (SDR) aumenta conforme a IG reduz (SARDESAI ET AL, 2017).

Em somatório as condições de desenvolvimento pulmonar, existe ainda a maturação do sistema de controle da respiração (KAMMER, EBER, 2005). Esta também se dá por completo somente nas últimas semanas gestacionais, o que justifica uma alta prevalência de apneias na prematuridade (KAMMER, EBER, 2005). Elas são classificadas como centrais ou obstrutivas (DYSART, 2016). A primeira é resultado da resposta anormal do centro respiratório frente às alterações da pressão parcial de oxigênio (PaO_2) e de CO_2 no sangue (DYSART, 2016). No caso de hipoxemias, os neonatos respondem rapidamente aumentando o drive respiratório, porém em no máximo dois minutos já evoluem para um a depressão respiratória devido a hipoxemia (DYSART, 2016). Além da questão da maturidade do sistema respiratório, as apneias podem ser obstrutivas em virtude da própria dificuldade do recém-nascido de manter um VA patente devido ao tônus da nasofaringe não resistir as fases respiratórias e colapsar (DYSART, 2016).

Ainda, o recém-nascido possui uma caixa torácica extremamente complacente, um osso esterno que fornece uma base instável de apoio para as costelas, um diafragma horizontalizado e uma musculatura com predomínio de fibras do tipo II (HAMMER, EBER, 2005). São também respiradores nasais devido as alterações de VAS (HAMMER, EBER, 2005) e

possuem um espaço morto de 3 ml/kg e até os seis anos de idade não chega aos valores do adulto, que é 0,8 ml/kg (NUMA NEWTH, 1996). Todas essas características fazem o recém-nascido possuir uma alta instabilidade torácica e respiratória (HAMMER, EBER, 2005), devido a sua complexidade fisiológica tornando-o predisposto a insuficiências respiratórias (SMITH et al, 2010).

3.2 SISTEMA RESPIRATÓRIO DA CRIANÇA

Assim como o sistema respiratório do neonato o sistema respiratório pediátrico evolui e se modifica conforme o desenvolvimento pulmonar progride (HAMMER, EBER, 2005; MULLASSERY, SMITH, 2015). Infere-se que a última fase do desenvolvimento pulmonar ocorra por volta dos 2 anos de idade (MULLASSERY, SMITH, 2015) e que o completo desenvolvimento pulmonar cesse somente após o crescimento dos ossos longos do corpo (MULLASSERY, SMITH, 2015).

A função respiratória da faixa etária pediátrica transcorre por um processo de diferenciação sendo este um reflexo do crescimento e amadurecimento das estruturas do sistema respiratório (MULLASSERY, SMITH, 2015). Até um ano de idade, as via aéreas (VAS) pediátricas diferem anatomicamente da de um adulto, tornando a criança mais predisposta a obstrução das mesmas (HARLESS, RAMAIAH, BHANANKER, 2014). Ocorre primeiramente porque a cabeça da criança é maior em relação ao corpo com o osso occipital proeminente, e desta forma um mal posicionamento já pode ocasionar a sua obstrução (HARLESS, RAMAIAH, BHANANKER, 2014). Outro fator mecânico que pode predispor a criança a maiores obstruções de VA é o da língua ser maior que a mandíbula (ASENJO, PINTO, 2017). Somado a estas características, as aberturas nasais são menores e qualquer secreção nesta região pode obstruir a passagem de ar, dificultando a respiração (ASENJO, PINTO, 2017). Somando a tais alterações as crianças, até os 5 meses de idade, são respiradoras nasais e em virtude destas alterações fisiológicas, compreendemos a facilidade de uma criança iniciar com sinais de desconforto respiratórios (HARLESS, RAMAIAH, BHANANKER, 2014; ASENJO, PINTO, 2017). Estas diferenças de VAS são mais pronunciadas até um ano de idade (HARLESS, RAMAIAH, BHANANKER, 2014)

Ainda, em crianças pequenas, infere-se que a mucosa nasal também seja pouco desenvolvida, com pouca vascularização e cílios ainda não tão eficientes interferindo no aquecimento, filtração e umidificação do ar inspirado (ASENJO, PINTO, 2017). Somando a estas especificidades, a VA também é relativamente mais estreita nesta população gerando maiores

resistências segundo a Lei de Poiseulle (HARLESS, RAMAIAH, BHANANKER, 2014, ABU-SULTANEH, MASTROPIETRO, 2019). Por consequência, pequenas infecções respiratórias, podem gerar um aumento da resistência clinicamente significativos nesta faixa etária (HARLESS, RAMAIAH, BHANANKER, 2014). Estes autores ainda enfatizam que a VA é mais cartilaginosa ao comparar com um adulto, com a hipofaringe mais estreita e relativamente mais curta (HARLESS, RAMAIAH, BHANANKER, 2014).

A produção de CO₂ é aumentada em relação ao adulto: 100-150 ml/kg/min para 60 ml/kg/min de um adulto (HARLESS, RAMAIAH, BHANANKER, 2014). Ademais, em um estudo pioneiro de fisiologia pulmonar Numa e Newth (1996) comprovaram que o espaço morto anatômico é consideravelmente maior nesta população. Neste estudo, conclui-se que o espaço morto anatômico extratorácico diminui exponencialmente gerando consequências fisiopatológicas. Ao comparar as populações, a população pediátrica possui um espaço morto anatômico de 2 a 3 vezes maior do que o adulto (MILÉSI et al, 2014), diminuindo a eficiência da ventilação minuto desta faixa etária (DYSART, 2016).

Assim, nota-se um franco desenvolvimento tanto do sistema respiratório como o do motor em forma conjunta (HERSHENSON et al, 1990). Assim o processo de desenvolvimento motor otimiza a função pulmonar, visto que as crianças ao assumirem posturas mais verticais reposicionam o gradil costal e as musculaturas associadas (HERSHENSON et al, 1990). Também, a constante mineralização dos ossos da parede torácica gera maiores níveis de rigidez estrutural e por consequência diminui gradativamente a instabilidade torácica durante o desenvolvimento motor (HERSHENSON et al, 1990). Assim, a partir de um ano de idade infere-se que a caixa torácica da criança começa a se assemelhar a caixa torácica de um adulto (HERSHENSON et al, 1990). Ainda, por volta dos dois anos de idade, a complacência pulmonar é compatível com a de um pulmão adulto (HAMMER, EBER, 2005). Cabe ressaltar que a forma que ocorrerá este processo de desenvolvimento e amadurecimento pulmonar impactará na função pulmonar desta criança na vida adulta (MULLASSERY, SMITH, 2015).

3.3 DESMAME E EXTUBAÇÃO DO PACIENTE CRÍTICO NEONATAL E PEDIÁTRICO

Na terapia intensiva a utilização da VMI e o desmame são intervenções comuns, porém ao mesmo tempo complexas, envolvendo vários determinantes para o seu manejo, como: diretrizes e/ou protocolo locais; recursos organizacionais, recursos pessoais e de materiais;

habilidades individuais; educação profissional e as relações interprofissionais (BLACKWOOD, 2013). Para este processo é necessário a participação multiprofissional, ainda que os papéis de cada profissional não estejam bem definidos e claros na literatura (BLACKWOOD, 2013).

O desmame é definido como o momento em que se inicia a diminuição gradual dos parâmetros da ventilação mecânica invasiva seguido pela avaliação da prontidão da extubação e, por fim, a extubação (ABU-SULTANEH, MASTROPIETRO, 2019). O planejamento do momento certo para a extubação é sempre um desafio para os profissionais da terapia intensiva já que a falha deste pode acontecer mesmo após o sucesso nos testes de prontidão para a extubação (MOLLER et al, 2017). As taxas de falha de extubação são definidas conforme a quantidade de crianças que são reintubadas em uma janela de tempo pré-determinada (SHALISH et al, 2018). Segundo Abu-Sultaneh, Mastropietro (2019), é considerado falha na extubação o retorno para a ventilação mecânica invasiva no período de 48 horas após a extubação. Para estes autores, considera-se falha imediata aquela que ocorre em menos de 6 horas; a precoce a que ocorre em 6 até 24 horas e, por fim, a falha tardia, entre 24 horas e 48 horas após a extubação. Já o grupo de pesquisadores de Shalish et al (2019), sugerem que a janela de tempo de observação para a população neonatal deve ser estendida para até 7 dias, pois neste período de tempo eles observaram um maior número de reintubações geradas por fatores respiratórios.

A falha da extubação está relacionada com diversos mecanismos fisiopatológicos que desencadeiam complicações cardiorrespiratórias, metabólicas e neuromuscular, conforme (MAGGIORE et al, 2018). Zhu et al (2019) afirmam que a abrupta retirada da PEEP, que mantinha a capacidade residual funcional, leva a hipoxemia e por consequência a falha no processo de desmame.

Alguns preditores de falha da extubação na população pediátrica já foram descritos, como: tempo de VMI maior que 7 dias, aumentando em 4 vezes a chance de falha; internação com diagnósticos de foco respiratório; o uso de sedativos por mais de cinco dias; estar previamente em modo ventilatórios espontâneo e, por fim associado ao uso de nebulização com adrenalina (SILVA- CRUZ et al, 2018). Estes autores ainda afirmam que a falha está relacionada com um maior tempo de internação na UTIP. Acredita-se que ao aplicar estratégias após a extubação estes pacientes terão menos riscos de falha neste procedimento (MOLLER et al, 2017) e por consequência reduzir todas as complicações associadas a falha de extubação.

3.3.1 Suportes respiratórios após a extubação

3.3.1.1 Ventilação Não Invasiva

A VNI consiste na aplicação de uma pressão positiva por meio de uma interface, que aumente a ventilação alveolar e mantém a respiração espontânea do paciente (ZAMAN-HAQUE, CAMPBELL, RADHAKRISHNAN, 2017; YÁÑEZ, 2017). A VNI pode ser aplicada através de dois modos ventilatórios, sendo eles: Pressão Positiva Contínua nas Vias aéreas/Continuous positive airway pressure (CPAP) ou na modalidade com dois níveis de pressão nas Vias aéreas/Bilevel Positive Pressure Airway (BiPAP) (SERRA et al, 2016; PARGA, 2017; YÁÑEZ, 2017).

O modo CPAP pode ser entregue por vários dispositivos, sendo eles de fluxo contínuo ou de fluxo variável (GUPTA, DONN, 2016). Outro modo amplamente utilizado é o Bubble CPAP, na qual a extremidade final do circuito expiratório é submersa em uma coluna de água, que por sua vez gera a pressão do CPAP, a qual é entregue por meio de uma pronga nasal (GUPTA, DONN, 2016). Este último método apresenta melhores resultados quando comparados a outras formas de CPAP após a extubação de prematuros (SHEHADEH, 2020).

Para a aplicação da VNI, além de um ventilador disponível (YÁÑEZ, 2017) ou de um circuito que ofereça o CPAP (GUPTA, DONN, 2016), é necessário uma interface que se adapte no rosto do paciente e que não ocasione desconfortos (YÁÑEZ, 2017), já que vazamentos podem ocasionar irritações nos olhos e as pressões excessivas podem gerar escoriações na face ou até lesão por pressão por uso do dispositivo (LOH, CHAN, CHAN, 2007; VISSCHER et al, 2015). Sabe-se ainda que a eficácia da ventilação está inversamente associada aos vazamentos e escapes de ar durante a terapia (LOH, CHAN, CHAN, 2007), e, portanto, fugas aéreas podem diminuir a eficácia da terapia (MASCLANS, PÉREZ-TERÁN, ROCA, 2015).

Na população pediátrica a VNI pode ser utilizada após a extubação para evitar a falha da VMI, porém são necessários mais estudos para confirmar esta eficácia na população pediátrica (BONORA et al, 2018). Enquanto na neonatologia o modo ventilatório de CPAP já é recomendado com nível de evidência “A” após a extubação de recém-nascidos com o objetivo de estabilizar a via aérea, justificado pela ineficácia do tônus muscular nesta população a fim de evitar o colapso alveolar (CARVALHO, 2009; DYSART, 2016).

Bonora et al (20018) encontraram uma taxa de sucesso após a extubação de 72,7% utilizando a VNI de forma eletiva, e de 68,8% na forma de resgate após a extubação na população pediátrica. O fracasso da VNI ocorre em muitos casos pela intolerância do paciente frente à terapia: alguns não toleram a interface, outros relatam a claustrofobia e ansiedade (MASCLANS, PÉREZ-TERÁN, ROCA, 2015). Assim como podem ocorrer úlceras de pressão na face, irritação ocular e distensão gástrica (MASCLANS, PÉREZ-TERÁN, ROCA, 2015).

3.3.1.2 Oxigenoterapia convencional

A oxigenoterapia convencional é o método terapêutico mais aplicado nos ambientes hospitalares ofertada por meio de cânulas nasais ou máscaras (MAGGIORE et al, 2018; ZHU et al, 2019). Nestes dispositivos, a taxa de gás inspirado aumenta conforme a oferta de oxigênio, e ao inverso ocorre com o ar atmosférico (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017). Uma das limitações da taxa de oferta da oxigenoterapia convencional é o ressecamento e lesões das vias aéreas superiores (VAS), justamente por ofertar gases medicinais (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017), os quais são substâncias desidratadas, diferentemente do ar atmosférico que é composto por vapor de água (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017).

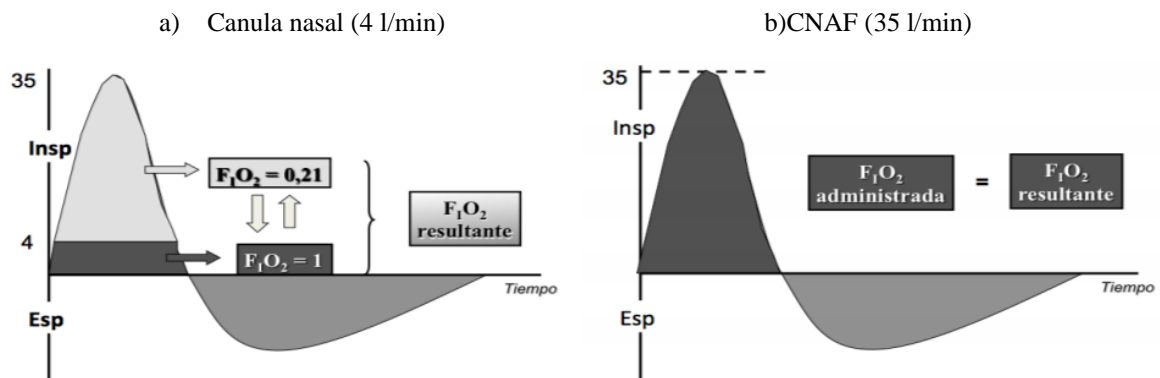
Ademais, outra limitação da oxigenoterapia convencional é de que o seu fluxo pode ser de até 15 l/min e não se administra em condições ideais de umidade e temperatura (MASCLANS, PÉREZ-TERÁN, ROCA, 2015; ZHU et al, 2019). Entretanto, estes sistemas de oxigenoterapia são os mais frequentemente utilizados no ambiente hospitalar, justamente por serem sistemas práticos e fáceis (MOLLER, et al, 2017).

Podemos subdividir os dispositivos de fornecimento de oxigênio convencional conforme os fluxos que os mesmos fornecem, sendo eles: dispositivos de baixo fluxo (cânulas nasais, máscaras nasais simples) e dispositivos de alto fluxo (máscaras de Venturi) (MAGGIORE et al, 2018)

Uma das formas de oxigenoterapia convencional é o cateter nasal, este fornece fluxos até 4 a 6 l/min com uma fração de oxigênio equivalente à, no máximo, 0,45 (WALSH, SMALLWOOD, 2017; SHARMA, CHAKRABORT, 2020). Fluxos acima destes não são indicados já que podem causar sérias irritações na mucosa, ressecamento e até sangramento na mesma (SHARMA, CHAKRABORT, 2020). Contudo, a entrega de oxigênio é estimada, pois ocorre a influência por vários fatores, como: obstrução das VAS e o próprio fluxo inspiratório dos pacientes (WALSH, SMALLWOOD, 2017; O'DRISCOLL et al, 2017). Além

destes fatores, o oxigênio ainda é diluído no ar ambiente conforme mostra a Figura 1 (MASCLANS, PÉREZ-TERÁN, ROCA, 2015). Na prática clínica esta é a forma de oferta de oxigênio mais utilizada pois é de fácil aplicação e eficaz (WALSH, SMALLWOOD, 2017), tendo como vantagens de permitir a fala e a alimentação, não gerar sensações de claustrofobia, não limitar a movimentação do rosto, da interface não gerar riscos de reinalação de CO_2 , além de ser o sistema mais barato disponível (O'DRISCOLL et al, 2017).

Figura 1- Mistura do oxigênio ofertado com o ar ambiente e com a oxigenoterapia convencional comparados ao CNAF



Fonte: (MASCLAN, PÉREZ-TERÁN E ROCA, 2015)

Outra forma de oxigenoterapia para a população pediátrica são as máscaras de oxigênio, sendo elas do tipo máscaras simples ou com reservatório (WALSH, SMALLWOOD, 2017). As máscaras simples ofertam uma fração de oxigênio variável em torno de 40 até 60%, que são influenciadas tanto pelo padrão respiratório do paciente como pelo fluxo de oxigênio ofertado, sendo este de 5 até 10lpm (O'DRISCOLL et al, 2017). Assim com valores de fluxo menores que 5lpm podem aumentar a resistência respiratória e causar reinalação de CO_2 (O'DRISCOLL et al, 2017). As máscaras com reservatório ou conhecidas como não-reinalantes, atingem uma fração de oxigênio de 60% até 90% com fluxo até 15l/min (O'DRISCOLL et al, 2017). Pela heterogeneidade da população pediátrica estas máscaras são utilizadas na emergência ou por um curto período visto que os centros dependeriam de uma diversidade de tamanhos de máscaras que atendessem às necessidades de cada indivíduo (WALSH, SMALLWOOD, 2017).

Já as máscaras de Venturi são os dispositivos que fornecem a fração de oxigênio mais fidedigna (MAGGIORE et al, 2018), variando a entrega de oxigênio com precisão nas seguintes concentrações: 24%, 28%, 31%, 35%, 40% e 60% (O'DRISCOLL et al, 2017). Este disposto de suporte funciona através de um mecanismo de válvula que por orifício desloca o ar ambiente em conjunto com o fluxo de oxigênio ofertado em uma alta velocidade até o paciente são mais indicadas quando há o risco de reinalação de CO₂ (O'DRISCOLL et al, 2017).

3.4 CATETER NASAL DE ALTO FLUXO

O CNAF é uma opção de suporte respiratório não invasivo que fornece uma mistura de gases de forma aquecida e umidificada por uma cânula nasal (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017; ZHU et al, 2019, KWON, 2020). Tal suporte respiratório é chamado de alto fluxo por ofertar um fluxo maior do que o fluxo inspiratório do paciente (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017). Alguns pesquisadores afirmam que este é um suporte respiratório entre o oxigênio convencional e a VNI (SCHMID, OLBERTZ, BALLMANN, 2017), sendo avaliado de fácil aplicação e boa tolerância à terapia (WALSH, SMALLWOOD, 2017).

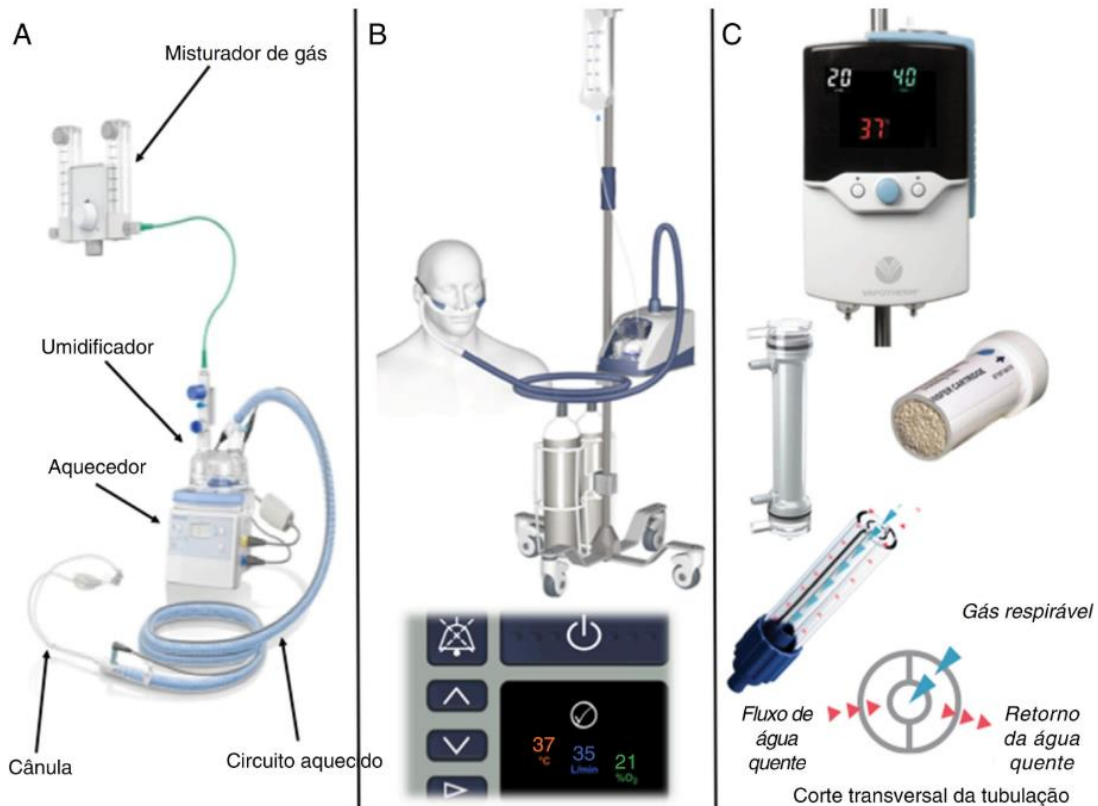
Este suporte respiratório surgiu para a população neonatal (SCHMID, OLBERTZ, BALLMANN, 2017), por volta dos anos 2000 (YODER et al, 2017), e atualmente é utilizado em todas as faixa-etárias assim como em diferentes níveis de atenção, apesar de existir uma preferência de utilização na população neonatal quando comparada a pediátrica (SCHMID, OLBERTZ, BALLMANN, 2017).

Segundo Slain, Shein, Rotta (2017), os elementos que compõem este sistema são: um fluxômetro e um misturador que regulam a pressão fornecida de oxigênio; uma base aquecida com um reservatório de água esterilizada; um circuito com um sistema de aquecimento, que mantém a temperatura e a umidificação dos gases até o paciente e, por fim, uma cânula nasal que não oclua as VAS (Figura 2).

Diferentemente da VNI, recomenda-se que as cânulas nasais ocupem 50% da área transversal das narinas (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017; KWON, 2020). Masclan, Pérez-Terán e Roca (2015) também afirmam que as interfaces são de silicone e mais largas que as convencionais assim como existem adaptadores para pacientes traqueostomizados. Recomendam ainda, que é necessário um escape de gás ao redor da ponta da cânula e das narinas tanto para evitar uma pressão na nasofaringe como também para a eficácia da terapia (YODER et al, 2017, KWON, 2020). Por estas características a interface, que é um problema

comum da adaptação para a VNI (LOH, CHAN, CHAN, 2007; VISSCHER et al, 2015, YÁÑEZ, 2017), é mais tolerada pelos pacientes (DRES, DEMOULE, 2017).

Figura 2 – O sistema de CNAF e as marcas disponíveis.



A) Os componentes do CNAF, e os seus dispositivos disponíveis no mercado sendo eles: B) CNAF *Airvo 2* e C) CNAF *Precision Flow*.

Fonte: (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017)

A terapia de alto fluxo oferta uma fração de oxigênio alta e pré-determinada para o paciente, diferente de alguns modos de oxigenoterapia convencional (MAGGIORE et al, 2018; SHARMA, CHAKRABORT, 2020). No mercado, os equipamentos disponíveis são *Airvo 2™* da Fisher & Paykel Healthcare Limited (Auckland, Nova Zelândia) e o sistema *Precision Flow* da *Vapotherm Incm Exeter* (Nova Hampshire, EUA) (Tabela 1) (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017).

Tabela 1 - Diferenças entre os sistemas fornecidos no mercado de CNAF.

Marca	<i>Precision Flow</i>	<i>Airvo 2TM</i>
Funcionamento	Misturador incorporado de oxigênio/ar	Mescla o oxigênio com o ar por meio de uma turbina
Temperatura (°C)	33 a 43, e ajustável em acréscimos de 1	31, 34 ou 37
Fluxo (L/min)	1 - 40	2 - 60
FiO ₂	0,21 a 1, ajustável em acréscimos de 0,01	0,21 a 1
Cânula	Tamanho diferentes (neonatos pequenos a adultos)	Tamanho diferentes (neonatos pequenos a adultos) e uma cânula com ponta única para neonatos que utilizam a sonda nasointestinal

Fonte: (MASCLAN, PÉREZ-TERÁN E ROCA, 2015; SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017)

Para a aplicação da técnica três variáveis são controladas: a temperatura, o fluxo e a fração inspirado de oxigênio (F_iO₂) (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017). No serviço de Slain, Shein e Rotta (2017) a temperatura inicial é ajustada de 1 a 2° C menor do que a temperatura corporal, evitando uma sensação de claustrofobia, associam também uma F_iO₂ de 0,6 , ajustada para uma saturação de oxigênio (SatO₂) alvo de 92-97% em pacientes hipoxêmicos e, quando não hipoxêmicos ofertam oxigênio à 0,21. O fluxo do CNAF é ajustado conforme avaliação clínica do paciente e doença de base (YODER et al,2017), em alguns locais podem variar de 4 a 20 litros/minuto aumentando gradativamente conforme a idade do paciente e a doença de base (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017). Nos neonatos indicam a utilização de fluxos de 8 l/min (YODER et al ,2017) enquanto em um estudo recente com a população prematura, não se encontrou diferença entre o trabalho respiratório nos fluxos de 4,6 e 8 nesta população específica (HOUGH et al, 2020). Na tabela 2 estão as orientações sobre o nível de fluxo e os tamanhos de cânulas sugeridos em cada faixa etária.

Tabela 2 - Fluxos iniciais típicos e os tamanhos de cânula do CNAF. conforme a idade:

Idade	Peso (Kg)	Faixa de fluxo típica (L/min)	Cânula por marca	
			Fischer & Paykel	Vapotherm
0 a 30 dias	< 4	5-8	S, M	Neonatal, infant
1 mês a 1 ano	4-10	8-20	M, L	Pediatric small

1 a 6 anos	10-20	12-25	L, XL	Pediatric small, pediatric (adult small)
6 a 12 anos	20-40	20-30	XL, Small	Pediatric (adult small)
> 12 anos	> 40	25-50	Small, medium	Pediatric (adult small), adult

Fonte: Tabela traduzida e adaptada de Kwon (2020).

Acredita-se que por diversos meios de ação o CNAF pode ser benéfico, isto porque ele reduz a resistência inspiratória, elimina o espaço morto anatômico, reduz o trabalho de aquecimento e umidificação das VAS e por consequência reduz o trabalho metabólico, melhora o transporte mucociliar e ainda fornece certa PEEP (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017; SHARMA, CHAKRABORT, 2020).

3.4.1 Mecanismos de ação do cateter nasal de alto fluxo

3.4.1.1 Redução do trabalho metabólico

Através de novos sistemas de umidificação (DYSART, 2016), o CNAF fornece os gases em uma temperatura entre 34 °C e 37 °C, com uma umidificação relativa de gás próxima a 100% (MILÉSI et al, 2014; YODER et al, 2017; DRES, DEMOULE, 2017). Isto ocorre porque o fluxo ofertado é supra fisiológico e, então, o sistema tem como um dos princípios entregar esse gás já umidificado e na temperatura ideal para as VAS já que as mesmas não conseguiriam umidificar e aquecer o fluxo ofertado (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017). Além de que a literatura já tem estabelecido de que ofertar um suporte respiratório com gás seco e frio leva ao desconforto frente à terapia, além de lesão na mucosa nasal, lesão faríngea e de vias aéreas inferiores (DYSART, 2016).

Infere-se ainda que existe um custo energético significativo no processo de aquecimento e umidificação dos gases pelas mucosas das VAS e que pelo CNAF já fornece este gás com condições ideais, o mesmo reduziria o gasto energético dos pacientes (DYSART et al, 2009; MAGGIORE et al, 2018).

A otimização do clearance mucociliar também está relacionado com a entrega de gás na temperatura e umidade adequada para as VAS (PIETERSE, HANEKOM, 2018). Enquanto valores maiores de temperatura e umidade otimizam o clearance, valores menores estão relacionados a piores condições de transporte mucociliares (PIETERSE, HANEKOM, 2018). Em virtude do exposto, infere-se que o CNAF reduz o trabalho metabólico, evita o

ressecamento e a resistência das VAS e por consequência melhora o conforto da terapia (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017; DRES, DEMOULE, 2017; MILÉSI et al, 2014).

3.4.1.2 Lavagem de dióxido de carbono e diminuição do espaço morto anatômico

Um terço do volume corrente é preenchido pelo espaço morto anatômico (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017). Quando a ventilação não é eficaz, o ar inspirado é o aquele ar retido no espaço morto anatômico, resultando uma ventilação inadequada e prejudicando a oxigenação (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017). Em virtude disto, o CNAF fornece rapidamente um gás misturado na cavidade nasal e na faringe, lavando o CO₂ nas VAS e ainda propiciando um reservatório de gás fresco (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017; SCHMID, OLBERTZ, BALLMANN, 2017; DYSART et al, 2009). Ademais, por fornecer fluxos inspiratórios supra fisiológicos reduz o espaço morto anatômico e fornece o oxigênio com a taxa pré-determinada (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017; SCHMID, OLBERTZ, BALLMANN, 2017, DYSART et al, 2009). Estes mecanismos tornam o processo respiratório mais eficaz (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017), de forma a reduzir o espaço morto anatômico e melhorar a oxigenação (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017; DYSART et al, 2009; MOLLER et al, 2017).

Uma das razões para o suporte respiratório avançado é devido à hipercapnia, que frequentemente evolui para episódios de apneia (DYSART et al, 2009). Logo, se o dispositivo reduz a retenção de CO₂, observamos que há a possibilidade de redução das taxas de intubação orotraqueal e a exposição de métodos invasivos (DYSART et al, 2009).

Considerando as especificidades da população pediátrica, baseado em estudos prévios, o espaço morto anatômico é consideravelmente maior nesta população (NUMA, NEWTH, 1996). Este mesmo estudo demonstrou também que o espaço morto anatômico extra torácico diminui exponencialmente gerando consequências fisiopatológicas. Um recém-nascido possui um espaço morto de 3ml/kg mesmo até os seis anos de idade não chega a valores do adulto, que é 0,8ml/kg (NUMA NEWTH, 1996). Pensando na população pediátrica, sabemos que a mesma possui um espaço morto anatômico de 2 a 3 vezes maior do que o adulto, portanto, esta característica aliviaria a desvantagem mecânica específica desta população (MILÉSI et al, 2014)

3.4.1.3 Resistência das Vias Aéreas

A nasofaringe é responsável pela umidificação e aquecimento dos gases e para cumprir tal função possui uma grande área de superfície, contudo, está gera uma resistência alta para o sistema respiratório (DYSART et al, 2009). Assim, o CNAF fornece um fluxo inspiratório supra fisiológico que, por consequência, vence a resistência das vias aéreas superiores (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017; DYSART et al, 2009).

3.4.1.4 Pressão Expiratória Final (PEEP)

O CNAF realiza um apoio respiratório por fornecer um alto fluxo com gases em alta velocidade (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017). Infere-se que este mecanismo geraria uma PEEP (MASCLANS, PÉREZ-TERÁN, ROCA, 2015, MAGGIORE et al, 2018) recrutando os alvéolos, aumentando a área de superfície para a troca gasosa e otimizando a oxigenação (SHARMA, CHAKRABORT,2020).

3.4.2 Aplicabilidade do CNAF

A utilização do CNAF em crianças e bebês é baseada nas experiências individuais, visto que não há guidelines para orientar os profissionais da saúde (HOSHEH, EDWARDS, RAMNARAYAN, 2020). Na literatura, recomenda-se o uso em crianças com hipoxemia aguda e sem indicação de intubação orotraqueal (WALSH, SMALLWOOD, 2017; SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017), após a falha da oxigenoterapia convencional (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017) e em desconfortos respiratórios moderados a graves (SLAIN, SHEIN, ROTTA, 2017). Além de tais indicações, pode-se utilizar este suporte respiratório tanto após a extubação, quanto durante o procedimento de intubação, especialmente na população neonatal (SCHMID, OLBERTZ, BALLMANN, 2017). Sharma e Chakrabort (2020) mencionam que a utilização do CNAF pode ocorrer em diversos níveis de atendimentos, desde o suporte respiratório na insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, como na oxigenação na pré-intubação e após a extubação destes pacientes.

Alguns estudos trazem o CNAF como um suporte respiratório após a extubação de pacientes pediátricos, como no estudo de Itagaki et al (2019) que concluiu que a utilização do mesmo melhorou a sincronia tóraco abdominal e reduziu as frequências respiratórias em crianças após cirurgia cardíaca corroborando com Yoder et al (2017). Tais achados explicam

a tendência de eleger o CNAF como suporte respiratório inicial após a retirada do suporte invasivo de pacientes pediátricos (SCHMID, OLBERTZ, BALLMANN, 2017).

Na população neonatal, um estudo oferece algumas orientações sobre o uso deste dispositivo. Neste, os pesquisadores orientam a utilização do CNAF após a extubação de pacientes com IG acima de 28 semanas e considerados de baixo risco (SHEHADEH, 2020), ou seja que não tenham os fatores associados de: persistência do canal arterial, anemia, pneumonia e sepse pré-existent, VMI > 7 dias, doença pulmonar grave e prévia falha de extubação (HIREMATH, MUKHOPADHYAY, NARANG, 2009). Assim, a decisão de qual suporte respiratório após a extubação dos pacientes considerados de baixo risco seriam conforme avaliações clínicas (SHEHADEH, 2020).

3.4.3 Efeitos adversos e contraindicações

Schmid, Obertz, Ballmann (2017), por meio de um questionário, encontraram alguns efeitos colaterais observados pelos médicos, sendo eles: pneumotórax, barotrauma, irritação na mucosa nasal, êmese, interferência na alimentação e ainda a não aderência ao tratamento por motivo não especificado. Em adição a esses achados, Inoue et al (2018) descreveram a aerofagia, seguida de importante distensão abdominal após o uso de CNAF. Em virtude de o sistema gerar uma PEEP, os efeitos colaterais podem ser semelhantes aos encontrados na VNI (INOUE et al, 2018) assim como descrito também em recente revisão de literatura sobre o tema (KWON, 2020).

Algumas limitações são encontradas em qualquer sistema de apoio respiratório, tanto no CNAF como na oxigenoterapia ou na VNI (SHARMA, CHAKRABORT, 2020). Estes mesmos autores salientam que o CNAF demanda treinamento de equipe para a sua aplicação.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

A pesquisa é uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, conduzida conforme as recomendações propostas pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA Statement) e foi registrado no PROSPERO (MOHER et al,

2015), sob o protocolo CRD42019138812. Ao final, foi preenchido o checklist da PRISMA que se encontra no anexo X (MOHER et al, 2015).

4.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Foi realizada uma seleção dos termos nos Descritores em Ciências da Saúde (Decs), e em seguida os sinônimos do Medical Subject Headings (MeSH) e dos termos encontrados nos artigos sobre o tema. Mediante o exposto, a busca contemplou os seguintes termos: “high flow nasal cannula”, “cannula”; combinado com o operador booleano “AND” para os termos de “child”, “pediatrics”, “Infant”, “Infant, Newborn”, “neonatology”, “intensive Care Units, Pediatric”, “intensive Care Units, Neonatal”; combinado com o operador booleano “AND” para os termos “airway extubation”, “ventilator weaning”. Os respectivos MeSH e os sinônimos dos termos foram agrupados com o operador booleano “OR” entre termos.

A busca foi adaptada a todas as bases de dados utilizadas, sendo elas: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed), EMBASE (Elsevier), Web of SCIENCE, LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS – Biblioteca Virtual em Saúde), CENTRAL (The Cochrane Central Register) e CINAHL. Para contemplar a literatura cinza os pesquisadores também revisaram os artigos incluídos, as revisões anteriores, o Clinical Trials e o Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (MS, 2012). A estratégia por base de dados está disponível no material suplementar do artigo.

4.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E ETAPAS

A avaliadora não restringiu os artigos por ano de publicação e como um critério de exclusão só incluiu os artigos nas línguas português, inglês, espanhol e mandarim.

Na primeira etapa a pesquisadora YA buscou a estratégia pré-determinada nos bancos de busca, registrando quantos artigos foram encontrados em cada banco. As buscas foram combinadas no *Endnote*® X7.7 e após as duplicatas foram removidas.

Na próxima etapa, Fase I, as duas pesquisadoras (YA e TS) de forma independente avaliaram os artigos no gerenciador de referência por título e resumo incluindo somente os artigos que preencherem os seguintes critérios: Na Fase II, cada pesquisadora (Y e TS), de forma independente, buscou o artigo na íntegra para a posterior leitura do mesmo. Os artigos foram selecionados conforme os seguintes critérios de inclusão:

1. O artigo era um ensaio clínico randomizado;
2. A população era neonatal ou pediátrica. Considerando neonatos àqueles com até 27 dias de nascimento, infantil (28 dias a 12 meses), a criança pequena (13 meses a 2 anos), a primeira infância (2 aos 5 anos), a metade da infância (6 aos 11 anos) e início da adolescência (12 anos aos 18 anos) (WILLIAMS et al, 2012). Dentro da população neonatal, a população prematura foi considerada sendo àqueles que nasceram antes de completar as 37 semanas de idade gestacional (WHO, 2018);
3. Que utilizaram o CNAF, sendo este considerado o suporte respiratório que fornece uma mistura de gás umidificado e aquecido em um fluxo maior que o fluxo inspiratório do paciente (DRES, DEMOULE, 2017; BAUDIN, POUYAU, 2017);
4. O CNAF era comparado com a TP, sendo os suportes respiratórios de: máscaras de oxigênio (WALSH, SMALLWOOD, 2017), cateter nasal de oxigênio (SHARMA, CHAKRABORT, 2020), máscaras de Venturi (HERNANDEZ et al, 2016) ou com VNI, sendo este qualquer suporte respiratório que utiliza um ventilador para ofertar uma pressão positiva por meio de uma interface (ZAMANHAQUE, CAMPBELL, RADHAKRISHNAN, 2017; YÁÑEZ, 2017). Consideraremos também a modalidade de Pressão Positiva Contínua nas Vias aéreas/Continuous positive airway pressure (CPAP), conforme as diferentes formas de oferta deste modo disponíveis no mercado (GUPTA, DONN, 2016), assim como o modo de dois níveis de pressão nas Vias aéreas/Bilevel Positive Pressure Airway (BiPAP) (SERRA et al, 2016; PARGA, 2017; YÁÑEZ, 2017).
5. Estes suportes respiratórios ocorriam após uma extubação, considerando a extubação como o momento da retirada do tubo endotraqueal. E excluíram o processo de intubação e extubação para somente a administração de surfactante, como o método de Intubação-Surfactante-Extubação (INSURE), o qual consiste da extubação rápida após a administração do surfactante (FERGUSON et al, 2017; VENTO et al, 2016). Excluíram também os artigos que tinham o suporte respiratório pós extubação de forma terapêutica, ou seja, quando o paciente era extubado e somente após a manifestação de sinais de insuficiência respiratória, o suporte respiratório era instituído (MAGGIORE et al, 2018);
6. Apresentavam um dos seguintes desfechos relativos à eficácia e segurança: A) Taxa de reintubação, considerada em forma de porcentagem. Nos artigos em que apresentaram a forma numérica de indivíduos reintubadas, o mesmo foi conver-

tido para porcentagem utilizando o número total de indivíduos do estudo. A análise posterior foi do tipo Risco relativo (RR). B) Tempo de internação hospitalar, terapia intensiva, oxigenoterapia e duração total do suporte respiratório após a extubação; considerada em dias e realizado posteriormente uma média ponderada para este desfecho. C) Informações de pH sanguíneo, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) (mmHg) e PaO₂ (mmHg), de frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (rpm), pressão arterial sistólica (mmHg), pressão arterial diastólica (mmHg) e pressão arterial média (mmHg). Todos estes valores que foram descritos nos estudos foram coletados, com o intuito de realizar uma posterior análise por média ponderada; D) Efeitos adversos e sistêmicos relatados: Foram registrados todos os relatados nos estudos. Esses dados foram coletados de forma descritiva e o total de indivíduos que tiveram a intercorrência. Após, foi realizado a média ponderada para análise.

No caso de discordâncias entre as pesquisadoras na Fase I ou II, as duas pesquisadoras entraram em um comum acordo.

Para tal avaliação as pesquisadoras seguiram uma ficha clínica padronizada, que foi remodelada para o programa *Microsoft Office Excel*® (2017), contendo os critérios de inclusão para a elegibilidade do artigo avaliado (ANEXO C). Nos casos de informações que impossibilitavam a análise de alguma variável, este foi incluído, para posteriormente discutir em conjunto com a outra pesquisadora. Após a pesquisadora Y entrou em contato com os autores via e-mail por três vezes, durante três semanas diferentes. Os artigos foram excluídos caso a pesquisadora não tivesse nenhum retorno.

Ao final, as duas pesquisadoras confrontaram os resultados encontrados em casos de discordância entraram em comum acordo (MS, 2012). Todos os artigos excluídos foram registrados em um documento no programa *Microsoft Word*® com a justificativa da exclusão do mesmo. Todo o processo será resumido conforme o fluxograma das revisões sistemáticas.

4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

As pesquisadoras (YA e TS), após a análise dos artigos selecionados e de forma independente, extraíram para uma tabela no programa *Microsoft Office Excel*® (2017) previamente confeccionada (ANEXO B) as informações de:

- I. Dados iniciais: autores, ano, país, local de estudo;

- II. Risco de viés e avaliação da qualidade do estudo: Cochrane de avaliação de risco de viés Cochrane Risk of Bias Tool.
- III. Metodologia do estudo: tipo de estudo, randomização tamanho da amostra, tamanho dos grupos, perdas de segmento, qual a intervenção e comparação utilizada, qual marca de equipamento, qual os parâmetros utilizados (fluxo, pressão, fração de oxigênio, temperatura), assim como a interface;
- IV. Informações sobre os grupos: idade, idade corrigida para as crianças neonatais, peso, sexo, gasometrias, tempo de VMI, sinais vitais iniciais, patologias e a estratégia de suporte utilizado pós extubação, sendo considerado do tipo facilitadora: quando há uma falha no TRE e mesmo assim é realizado a extubação do paciente; e do tipo preventiva: quando é instituído o suporte em todos os pacientes (MAGGIORE et al, 2018);
- V. Informações sobre o desfecho primário: taxa de reintubação/número de indivíduos reintubados. E informações sobre os desfechos secundários: tempo de internação hospitalar e na terapia intensiva, duração de oxigenoterapia e de suporte respiratório total após a extubação, sinais vitais, gasometrias arteriais após a extubação. Esses desfechos foram classificados conforme Abu-Sultaneh, Mastropietro (2019) classifica a falha na extubação: desfechos imediatos (aqueles que forem menores de 06 horas após a extubação), desfechos precoces (até 24 horas após a extubação) e desfechos tardios e (até 48 horas). Também foi coletado os dados das taxas de reintubações em uma janela de tempo de até 7 dias (SHALISH et al, 2018). As pesquisadoras também coletaram como desfecho secundário as informações a respeito dos efeitos adversos relatados nos estudos.

Ao final, as duas pesquisadoras confrontaram as informações e em casos de discordância retornaram para analisar o artigo e entrar em um acordo. Os autores dos artigos com informações faltantes foram contactados por 3 vezes em 3 semanas diferentes a fim de coletar a informação para a análise.

4.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Para a avaliação do Risco de Viés dos estudos foi utilizada a ferramenta sugerida no Handbook da Cochrane e disponível no programa *Review Manager*®: Assessment of risk of bias (RoB) (HIGGINS, GREEN, 2011). Este método de avaliação classifica os artigos em

alto viés, baixo viés ou viés incerto. Por diferentes magnitudes de vieses podemos supra estimar ou subestimar os resultados dos artigos selecionados (HIGGINS, GREEN, 2011).

O risco de viés pode ser caracterizado por um viés de seleção constatado pela geração de sequência de randomização, viés de seleção pela falta de ocultação de sequência de alocação, viés de desempenho pelo não cegamento de participantes e pessoal, viés de detecção pelo não cegamento de avaliação de resultados, viés de atrito por conter dados de resultados incompletos, viés de relatório por conter resultados seletivos e ainda consideram outras fontes de viés (DE CARVALHO,SILVA,GRANDE,2013; HIGGINS,GREEN, 2011). Todas as análises foram conduzidas usando o software *Review Manager*®, versão 5.3 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises foram feitas com o software *Review Manager*® (versão 5.3) enquanto as análises de viés de publicações foram executadas pelo *Comprehensive Meta-Analysis*® (versão 3.0). Para os desfechos dicotômicos, foi utilizada a medida de efeito do tipo risco relativo (RR) junto com o intervalo de confiança (IC) de 95%. A diferença média de efeito de média ponderada (WMD) junto com o IC foi combinado para os dados contínuos. As análises estatísticas foram executadas no modelo randômico (aleatório), considerando a heterogeneidade presente na população estudada e assumindo os valores como seguindo uma distribuição normal (MS, 2012). Ao final, os dados foram apresentados em forma gráfico do tipo “forest plot” conforme disponibilizado no software. Foi considerado um $\alpha < 0,05$ como significativo. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste de inconsistência de Higgins, no qual o I^2 expressa em porcentagem o nível de heterogeneidade do estudo (HIGGINS et al, 2003). Higgins et al (2003) ainda propõem que heterogeneidade de 25% seria baixa, 50% moderada e acima de 75% alta, portanto, neste estudo consideraremos uma elevada heterogeneidade quando $I^2 \geq 50\%$.

As análises de sensibilidade seriam consideradas quando houvesse heterogeneidade entre os estudos, para tal análise também será necessário um total de 4 estudos (MS, 2012). Para isto, análise de subgrupos seriam feitas, utilizando os dados metodológicos como: incluir somente os estudos de baixo/moderado risco de viés para análise. Outra análise que seria realizada era a de estratificação enquanto tempo de VMI e gasometrias iniciais alteradas com gasometrias dentro dos parâmetros de normalidade.

No protocolo inicial do estudo as análises foram realizadas conforme a estratificação da população: prematuros extremos (menos de 28 semanas), muito prematuros (28 a 32 semanas) e prematuros moderados a tardios (32 a 37 semanas) (WHO, 2018). Na população pediátrica considerou-se a população pediátrica como: infantil de (28 dias a 12 meses), criança pequena (13 meses a 2 anos), primeira infância (2 aos 5 anos), metade da infância (6 aos 11 anos), início da adolescência (12 anos aos 18 anos) (WILLIAMS et al, 2012). Estas análises foram realizadas conforme a disponibilidade desta estratificação por parte dos estudos.

Caso possível, análises de meta-regressões serão realizadas conforme a quantidade de estudos incluídos, buscando avaliar o impacto de covariáveis tais como: IG, PN, tempo de ventilação mecânica, tempo de seguimento após a extubação, gasometria e sinais vitais após a extubação no desfecho principal: taxa de intubação.

A presença do viés de publicação foi avaliada com a análise visual do funnel plot e pelos testes de Egger (EGGER, SMITH, 1998) e Begg e Mazumdar (BEGG, MAZUMDAR, 1994). Quando o viés de publicação foi identificado, o método Trimm e Fill foi realizado pelo teste de Duval and Tweedie trimm and fill (DUVAL, TWEEDIE, 2000).

O resultado desta revisão sistemática será apresentado em forma de artigo intitulado “Efficacy and safety of high-flow nasal cannula versus standard therapy for reintubation rates in neonatal and pediatric patients: A Systematic review and Meta-analysis”. Este foi padronizado conforme as normas da revista “The Journal of Pediatrics” com qualis A1 e fator de impacto 3.739 (ANEXO B).

5 ARTIGO

EFFICACY AND SAFETY OF HIGH-FLOW NASAL CANNULA VERSUS STANDARD THERAPY FOR REINTUBATION RATES IN NEONATAL AND PEDIATRIC PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

¹ Yessa do Prado Albuquerque: Mestranda do Programa de Pós Graduação em Reabilitação Funcional da Universidade Federal de Santa Maria - UFSM – Santa Maria, Brasil

² Tamires Daros dos Santos: Doutoranda do Programa de Pós Graduação de Distúrbios da Comunicação Humana da Universidade Federal de Santa Maria - UFSM – Santa Maria, Brasil

³ Mariah Silva Smidt: Fisioterapeuta especialista em Cardiologia pelo Instituto de Cardiologia de Porto Alegre, Rio Grande do Sul - Porto Alegre, Brasil

⁴ Dannuey Machado Cardoso: Doutor em Ciências Pneumológicas – UFRGS – Porto Alegre, Brasil

⁵ Renata Maba Gonçalves: Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano da Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC – Florianópolis, Brasil

⁶ Isa Zhang Li: Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria- UFSM – Santa Maria, Brasil

⁷ Felipe Barreto Schuch: Professor Doutor do Departamento de Métodos e Técnicas Desportivas, Universidade Federal de Santa Maria - UFSM – Santa Maria, Brasil

⁸ Isabella Martins de Albuquerque: Professora Doutora do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Santa Maria - UFSM – Santa Maria, Brasil

Corresponding author: Dr^a. Isabella Martins de Albuquerque

Acknowledgments Section: Prof. Dr^a. Camila Isabel dos Santos Schivinski pelas contribuições realizadas ao longo trabalho.

Key words: Extubation, Oxygen therapy, CPAP, Premature

Ethical approval: The study protocol was registered in PROSPERO: CRD42019138812.

Funding: There is no funding.

Conflict of interest statement: The authors declare that there is no conflict of interest.

Study association: This study is associated to the Postgraduate Program in Functional Rehabilitation of the Federal University of Santa Maria, Brazil.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a eficácia e a segurança da cânula nasal de alto fluxo (CNAF) em comparação à terapia padrão (TP) para a taxa de reintubação em pacientes neonatais e pediátricos.

Desenho do estudo: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica no MEDLINE, PubMed, Embase, Web of Science, Lilacs, Cochrane Library e CINAHL desde o início até 2019 (PROSPERO ID CRD 42019138812). O desfecho primário foi a taxa de reintubação e os desfechos secundários foram: efeitos adversos e sistêmicos, sinais vitais, tempo de internação e UTI, gasometria arterial, duração da oxigenoterapia e duração total do suporte respiratório. Todas as metanálises foram realizadas usando o Review Manager 5.3.

Resultados: Das 1296 publicações não duplicadas identificadas, foram incluídos 8 estudos em neonatos (n = 1322) e 2 estudos em pediatria (n = 252). A taxa de reintubação não foi diferente do CNAF com a TP no neonato (RR, 0,94; IC 95%, 0,71-1,25) e também nos pacientes pediátricos (RR, 0,43; IC 95%, 0,1-1,92). Nos pacientes neonatais, o CNAF foi significativamente associado a menor risco de lesão nasal (RR, 0,33; IC95% 0,24-0,46) e distensão abdominal (RR, 0,34; IC95% 0,17-0,68) em comparação ao CPAP. O tempo de permanência no hospital e de UTI não diferiu significativamente nos neonatos. Na pediatria não foi possível realizar outras análises secundárias pela escassez de dados.

Conclusões: A taxa de reintubação não é diferente entre CNAF e TP na população neonatal e também na pediatria. Nos neonatos, o CNAF foi associado a menor risco de lesão nasal e

distensão abdominal em comparação ao CPAP. Ainda há uma lacuna de estudos que esclareçam outros potenciais benefícios do CNAF após a extubação destes pacientes.

ABSTRACT

Objectives To assess the efficacy and safety of high-flow nasal cannula (HFNC) compared to standard therapy (ST) for reintubation rate in neonatal and pediatric patients.

Study design A literature search was conducted in MEDLINE, PubMed, Embase, Web of Science, Lilacs, Cochrane Library, and CINAHL from inception to 2019 (PROSPERO ID CRD 42019138812). The primary outcome was reintubation rate and the secondary outcomes were adverse events, vital signs, hospital and ICU length of stay, arterial blood gas, duration of oxygen therapy and total duration of respiratory support. All meta-analyses were performed using Review Manager 5.3.

Results Of 1296 nonduplicate publications identified, 8 studies in neonates were included (n=1322) and 2 studies in pediatric (n=252) were included. The HFNC had a similar reintubation rate compared to ST in neonatal (RR, 0.94; 95% CI, 0.71-1.25) and also in pediatric patients (RR, 0.43; 95% CI, 0.1-1.92). In neonatal patients, HFNC was significantly associated with lower nasal injury (RR, 0.33; 95% CI 0.24-0.46) and abdominal distension (RR, 0.34; 95% CI 0.17-0.68) compared to the CPAP. The hospital and ICU length of stay did not significantly differ in neonates. In pediatric patients, analysis on the secondary outcomes were unable to conduct because of limited data.

Conclusions The reintubation rate is no different between HFNC and ST in the neonatal population as well in pediatric. In neonates, HFNC was associated with lower risk of nasal injury and abdominal distension compared to the CPAP. There is also a lack of studies on HFNC in post-extubation to clarify other potential benefits.

ABREVIACOES

Cateter nasal de alto fluxo (CNAF)

Fração de oxigênio inspirado (FiO_2)

Idade gestacional (IG)

Média ponderada (WMD)

Recém-nascidos (RNs)

Risco relativo (RR)

Peso ao nascer (PN)

Pressão Positiva Contínua nas Vias aéreas (CPAP)

Pressão positiva expiratória final (PEEP)

Terapia Padrão (TP)

INTRODUÇÃO

As falhas no processo de desmame da ventilação mecânica invasiva estão relacionadas ao aumento das taxas de mortalidade ¹ e de custos hospitalares ², e em virtude desses achados, novas estratégias para otimizar o desmame do suporte invasivo são investigadas; ^{1,3} a fim de encontrar métodos mais eficazes de suporte ventilatório após extubação.⁴ O cateter nasal de alto fluxo (CNAF) surge para atender às diferentes demandas respiratórias,^{5,6} por meio de distintos mecanismos de ação: redução da resistência das vias aéreas superiores (VAS), umidificação e aquecimento de VAS, geração de uma pressão positiva expiratória final (PEEP) e lavagem do espaço morto anatômico das vias aéreas.^{5,7,8}

A utilização do CNAF em crianças e recém-nascidos (RNs) é baseada nas experiências individuais, visto que não há guidelines para orientar os profissionais da saúde.⁹ Em somatória, até este momento, algumas revisões sistemáticas foram realizadas avaliando a efetividade e a segurança do uso do CNAF na população prematura,¹⁰⁻¹⁴ porém tais revisões incluíram estudos que utilizavam o método intubação-surfactante-extubação (INSURE), e este método é melhor analisado quando comparado com as diferentes formas de administração de surfactante, assim como discutido em outra revisão sistemática.¹⁵ Ainda, ressalta-se que, apenas duas revisões sistemáticas foram publicadas na população pediátrica sobre essa temática e sem estudos suficientes para realizar uma metanálise.^{16,17} Assim, ao melhor de nosso conhecimento, há uma lacuna de pesquisas em crianças, especialmente daquelas que proporcionem informações estratificadas desta população, e que elucidem os efeitos das intervenções frente às alterações biológicas relativas ao desenvolvimento.¹⁸ Frente ao exposto, a revisão tem o intuito de avaliar a eficácia e a segurança da cânula nasal de alto fluxo (CNAF) em comparação à terapia padrão (TP) para a taxa de reintubação em pacientes neonatais e pediátricos.

METODO

Foi conduzida uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, conforme recomendado pelo PRISMA statement ¹⁹ e registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; protocolo nº CRD 42019138812).

Critérios de elegibilidade

Os estudos foram incluídos quando: A) eram ensaios clínicos randomizados avaliando os desfechos de taxa de reintubação, tempo de internação hospitalar, de terapia intensiva, de oxigenoterapia, de suporte respiratório ou gasometrias arteriais, sinais vitais, efeitos adversos e sistêmicos relatados; B) Com a população de: prematuro extremo (menos de 28 semanas), muito prematuro (28 a 32 semanas) e prematuro moderado a tardio (32 a 37 semanas) (WHO, 2018).²⁰ Compreendendo o neonato (0 dias até 27 dias de vida) e a população pediátrica, considerando a estratificação de infância (28 dias a 12 meses), criança pequena (13 meses a 2 anos), primeira infância (2 aos 5 anos), metade da infância (6 aos 11 anos) e início da adolescência (12 aos 18 anos).²¹ C) utilizaram o CNAF, considerado o suporte respiratório que fornece uma mistura de gás umidificado e aquecido em um fluxo maior que o fluxo inspiratório do paciente;^{8,22} D) o CNAF era comparado com outra terapia padrão (TP) como: máscaras de oxigênio,²³ cânula nasal de oxigênio,²⁴ máscaras de Venturi²⁵, ventilação não invasiva, pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou dois níveis de pressão nas vias Aéreas;²⁶⁻²⁸ E) o suporte respiratório ofertado após uma extubação, definida como o momento da retirada do tubo endotraqueal. Foram excluídos os estudos que: utilizaram o CNAF no método de Intubação-Surfactante-Extubação (INSURE)²⁹⁻³¹ e quando conduziam o suporte respiratório pós extubação de forma terapêutica, após sinais de insuficiência respiratória.⁴

Estratégia de busca

A busca foi realizada no mês de julho de 2019, atualizada em julho 2020, e adaptada para as seguintes bases de busca: MEDLINE (acesso via PubMed), EMBASE, Web of SCIENCE, LILACS, CENTRAL e CINAHL. A estratégia de busca contemplou os termos referentes ao CNAF, à população pesquisada (neonatos e a pediatria), somado a termos relacionados ao desmame e à extubação (material suplementar). Buscas na literatura cinza também foram realizadas. A estratégia de busca pode ser vista no material suplementar.

Extração de dados

A seleção dos estudos foi executada por dois pesquisadores (YA, TS) de forma independente. Primeiramente pela leitura do título e do abstract, e em um segundo momento, pela leitura na íntegra dos artigos. Qualquer discordância foi resolvida em um comum acordo. As pesquisadoras extraíram os dados iniciais e os dados metodológicos dos estudos incluídos; as características dos grupos e as informações sobre os desfechos.

Desfechos

Para analisar a efetividade e segurança do CNAF foram analisados o desfecho primário de taxa de reintubação/número de indivíduos reintubadas e os desfechos secundários de: o tempo de internação hospitalar, terapia intensiva, oxigenoterapia e de tempo total de suporte respiratório, sinais vitais e gasometrias após a extubação. Os referidos desfechos foram classificados em: desfechos imediatos (≤ 06 horas pós extubação), desfechos precoces (≤ 24 horas pós extubação) e desfechos tardios e (≤ 48 horas).² Também foram coletados os dados das taxas de reintubações em uma janela de tempo de até 7 dias.³² Por fim, todos os efeitos adversos e sistêmicos descritos nos estudos foram coletados e classificados conforme desfechos secundários.

Risco de Viés

Os estudos foram avaliados conforme o risco de viés pela Assessment of risk of bias (RoB) de forma independente pelos pesquisadores e os resultados incluídos no programa

RevMan 5.3.³³ Foram classificados em baixo, alto ou incerto risco de viés os domínios de geração da sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de viés.³⁴

Análise

As metanálises foram realizadas pelo programa Review Manager 5.3 e as análises de risco de viés pelo Comprehensive Meta-Analysis versão 3.0. As análises foram feitas com modelos randômicos (aleatório), considerando a heterogeneidade presente na população estudada e assumindo os valores como seguindo uma distribuição normal. Para os desfechos dicotômicos (taxa de reintubação, efeitos adversos e sistêmicos) foi calculado o risco relativo (RR), juntamente com o intervalo de confiança de 95%. Para os desfechos contínuos (tempo de internação hospitalar, em terapia intensiva, de oxigenoterapia e de suporte respiratório) foi calculada a média ponderada (WMD), calculada através da média e desvio padrão dos valores pré e pós intervenção, do grupo CNAF versus controle, para neonatos e pediátricos separadamente. Foi considerado um $\alpha < 0,05$ como significativo. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste de inconsistência de Higgins, no qual o I^2 expressa, em porcentagem, o nível de heterogeneidade do estudo, sendo: 25% baixa, 50% moderada e 75% alta heterogeneidade.³⁵

A presença do viés de publicação foi avaliada com a análise visual do funnel plot e pelos testes de Egger³⁶ e Begg e Mazumdar.³⁷ Quando o viés de publicação foi identificado, o método Trim e Fill foi realizado pelo teste de Duval and Tweedie trim and fill.³⁸

RESULTADOS

Descrição dos estudos

A busca sistemática inicial identificou um total de 1872 artigos, e outros 5 foram incluídos oriundos de revisões sistemáticas anteriores. Ao final das etapas da revisão sistemática permaneceram 10 estudos, sendo 8 na população neonatal (n=1322) e 2 na população pediátrica (n=252).

Um total de 1322 neonatos foram incluídos nos 8 estudos, sendo que 665 utilizaram o CNAF e 657 o CPAP (Tabela I). Somente dois estudos descreveram critérios objetivos para extubação.^{39,40} Em um deles, os critérios eram de: pressão inspiratória ≤ 15 cmH₂O, PEEP ≤ 6 cmH₂O, fração de oxigênio inspirado (FiO₂) $\leq 0,3$, frequência respiratória mandatória ≤ 20 /min, gasometria dentro dos parâmetros de normalidade (pH $\geq 7,25$, pressão parcial de dióxido de carbono ≤ 55 mmHg) e hematócrito $> 30\%$.³⁹ Apenas um estudo utilizou ventilação de alta frequência em RNs, cujos critérios para a extubação compreenderam: pressão de oscilação < 30 cmH₂O, pressão média ≤ 8 cmH₂O; gases sanguíneos dentro da normalidade após a retirada de óxido nítrico; sem sinais de desconforto respiratório, com saturação parcial de oxigênio $> 90\%$ e FiO₂ de $\leq 0,4$.⁴⁰

Dois estudos foram conduzidos na população pediátrica (n=252), sendo que 126 estavam no grupo CNAF e 126 no grupo de oxigenoterapia. Um estudo comparou o CNAF com a cânula nasal de oxigênio,⁴¹ enquanto o outro com máscara de reinalação parcial⁴² (Tabela II). Somente um desses estudos incluiu o sucesso no teste de respiração espontânea como critério de extubação.⁴¹ Por sua vez, os critérios para reintubação descritos foram: hipoxemia,^{41,42} presença de secreções abundantes,⁴¹ sinais de fadiga muscular respiratória,⁴¹ diminuição do nível de consciência,^{41,42} hipotensão (apesar do volume adequado e terapia vasopressora),⁴¹ sinais de desconforto respiratório, hipercapnia com acidose respiratória, obstrução das vias aéreas superiores, apneia e instabilidade cardiovascular.⁴²

Risco de Viés dos estudos neonatais

O cegamento dos participantes e profissionais foi avaliado como baixo risco de viés, em virtude da particularidade desta população, a qual está em pleno desenvolvimento da compreensão e do raciocínio lógico, não interferindo nos resultados obtidos.¹⁰ No domínio geração da sequência aleatória, 86% dos estudos apresentaram baixo risco de viés, sendo que somente um estudo não esclareceu qual foi o método de randomização.⁴² Para o domínio sigilo da alocação, três estudos não o relataram,^{40,43,44} totalizando 57% dos estudos com baixo risco de viés. No domínio cegamento da avaliação dos desfechos, nenhum estudo foi avaliado como baixo risco de viés. Em contrapartida, o domínio de dados incompletos teve 100% de avaliação de baixo risco de viés. No domínio “outro tipo de viés”, foram avaliadas questões metodológicas do estudo, no qual três estudos foram avaliados como incerto risco de viés^{43,45,46} e outro estudo como alto risco de viés⁴⁴ (Material suplementar/Figura 1).

Risco de Viés dos estudos pediátricos

O domínio cegamento dos participantes foi classificado como baixo risco de viés para 100% dos estudos, já que nesses, a média de idade dos participantes está incluída na faixa etária dos lactentes. Um estudo não relatou o sigilo na alocação dos pacientes, sendo assim classificado como incerto.⁴¹ O domínio cegamento dos desfechos foi considerado como risco de viés incerto em ambos os estudos.^{41,42} Um dos estudos⁴² foi classificado como alto risco de viés no domínio relato seletivo de desfechos (Material suplementar/Figura 2).

Desfechos primários na população neonatal

Não houve diferença nas taxas de reintubação da população neonatal em relação ao suporte ventilatório utilizado pós extubação (RR=0.94; CI=95% 0.71 até 1.25; P=0.68; I²=0%).^{39,43-48} Assim como entre a utilização do CNAF versus o CPAP na taxa de reintubação em pré-termos (RR=0.84; CI=95% 0.62 até 1.13; P= 0.24; I² =0).^{39,43-47} Na análise com prematuros extremos também não foram encontradas diferenças na taxa de reintubação

(RR=1.08; CI=95% 0.54 até 2.18; P=0.83; I²=0),^{43,45,47} assim como na de pré termos com IG entre 28-32 semanas (RR=0.91; CI=95% 0.43 até 1.92; P=0.8; I²=0) (Figure 2).^{43,45}

Na população prematura, nos estudos com tempo de observação de 7 dias (RR=0.83; CI=95%= 0.6 até 1.14; P=0.25; I²=0)⁴³⁻⁴⁶ e de até 5 dias (RR=0.88; CI=95%= 0.34 até 2.29; P=0,79; I²=0)^{39,47} também não houve diferenças nas taxas de reintubação entre esses dois suportes respiratórios (Supplementary Figure 3).

Desfechos secundários na população neonatal

Os RNs submetidos ao CNAF foram predispostos a um risco 67% menor de apresentarem lesão nasal por pressão adquirida do que com os pacientes com o CPAP (RR=0.33; CI=95% 0.24 até 0.46; P< 0.00; I² =0).^{39,40,44,46,47} Este achado se manteve na população prematura, na qual pacientes que utilizaram o CPAP tiveram 73% mais risco de desenvolver lesão nasal quando comparados com a utilização do CNAF (RR=0.27; CI=95% 0.07 até 0.98; P=0.05; I² =32) (Supplementary Figure 5).^{46,47}

Outro desfecho analisado foi a presença de distensão abdominal, na qual os RNs apresentaram um risco 66% maior de desenvolvê-la com o uso do CPAP (RR=0.34; CI=95% 0.17 até 0.68; p= 0.002; I² =0).^{40,44}

A displasia broncopulmonar (RR=0.85;CI=95% 0.62 até 1.16; P= 0.31; I² =0),^{39,43,44,45} as disfunções cerebrais (RR=0.69; CI=95% 0,35 até 1.39; P= 0.3; I² =0),^{39,40,43,45,46,47} e a enterocolite necrosante (RR=0.54; CI=95% 0.24 até 1.21; P= 0,14; I² =0),^{39,43,45,46} não foram diferentes entre as modalidades do CNAF e do CPAP) (Supplementary Figure 4).

O desfecho de pneumotórax em neonatos também se comportou de maneira semelhante em ambos os suportes respiratórios (RR=0.26; CI=95% 0.07 até 1.06; P= 0.06; I² =0).^{39,40,43,43,45,46} Este achado se manteve na análise com prematuros (RR=0.33; CI=95% 0.05 até 2.1; P= 0.24; I² =0) (Supplementary Figure 5).^{39,43,45,46}

O tempo de internação (WMD -5; CI=95% -11.92 até 1.92; P= 0.28; I² =0)^{40,44,46}, de oxigenoterapia (WMD -1.81; CI=95% -8.58 até 4.95; P= 0.6; I² =35)^{44,46,47} e de suporte respiratório após a extubação (WMD 0.14; CI=95% -0.18 até 0.46; P= 0.39; I² =0)^{40,44,46,47} não foram diferentes entre CNAF versus o CPAP após a extubação na população neonatal (Supplementary Figure 6). Não foi possível realizar análises exploratórias de sinais vitais e gasometrias nesta população.

Desfechos primários na população pediátrica

Na metanálise realizada com a população pediátrica (RR=0.43; CI=95% 0.1 até 1.92; P= 0,27; I²=69)^{41,42} não foram identificadas diferenças significativas ao comparar a oxigenoterapia convencional com o CNAF, com uma moderada heterogeneidade entre os estudos. A heterogeneidade não foi explorada pela escassez dos estudos nesta população (Figure 2).

Desfechos secundários na população pediátrica

Os desfechos secundários não foram analisados, em virtude da ausência de tais informações nos estudos.

Viés de publicação

Não foi constatado viés de publicação nas análises realizadas tanto na população neonatal quanto na população pediátrica.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise demonstra que o CNAF não é diferente da TP em relação a taxa de reintubação nos pacientes neonatais e pediátricos. No entanto, está associada a um menor risco de lesão nasal e distensão abdominal em neonatos. Ao explorar de apenas a população prematura e a prematura extremos, as taxas de reintubação se mantiveram compatíveis com a do CPAP, mostrando que este suporte respiratório pode ser utilizado como uma estratégia pós extubação.

Metanálises semelhantes, em prematuros,^{10,13,49} recomendam o CNAF como um suporte não inferior ao CPAP, mas as mesmas não avaliaram a população neonatal como um todo e incluíram método INSURE na análise.^{15,50} Nossa análise demonstrou que o CNAF não altera as taxas de reintubação quando comparado ao CPAP, tanto nos neonatos como nos prematuros. Porém dentro desta população, é de extrema importância ressaltar as particularidades dos prematuros extremos. A assistência deste grupo vulnerável carece de um suporte contínuo, a fim de atender as suas necessidades complexas, prevenindo ou minimizando efeitos a longo prazo, tais como: deficiências intelectuais, dificuldades de aprendizado e problemas comportamentais, sociais e emocionais que se estendem até a vida adulta.⁵¹ Em consonância, recomenda-se a utilização do CNAF somente em prematuros com IG \geq 28 semanas,⁴⁹ a fim de proteger essa população frágil e extremamente crítica.⁵¹ Ainda, resalta-se que, em análises de custo efetividade do CNAF comparado ao CPAP em prematuros, os pesquisadores afirmam que não há evidência suficiente que sugira que um suporte respiratório seja mais econômico que o outro, e orientam a utilização do CNAF na prática clínica, em razão da semelhança dos efeitos comparados ao CPAP.¹³

O aumento de lesão nasal por pressão relacionada ao dispositivo médico foi constatado nos neonatos que utilizaram o CPAP. Este desfecho já é descrito na literatura como uma das complicações recorrentes relacionadas ao uso do CPAP.⁵² Diferentemente do CNAF, este suporte respiratório necessita de um maior vedamento da via aérea para a eficácia da terapia, gerando pontos de pressão na região nasal.^{7,53} Ademais, é importante ressaltar que a qualidade da pele é inversamente associada a IG⁵⁴ e que o desenvolvimento desta não estará completo até a 34ª semana de IG e, assim, RNs com IG \leq 30 semanas apresentam maiores riscos de lesão nasal durante o suporte respiratório com CPAP.⁵⁵ Revisões sistemáticas anteriores sugerem que há uma redução do risco de lesão quando utilizadas máscaras nasais ao invés de prongas nasais.^{55,56} Porém, alguns autores afirmam que, enquanto a pronga nasal pode gerar

pontos de pressão nas narinas, as máscaras, quando mal acopladas na face, podem escorregar e obstruir as narinas por completo.⁵⁷ Assim, recomenda-se, com nível de evidência “A”, a utilização das prongas nasais.⁵⁸ Ressalta-se ainda, o cuidado com a escolha da interface ideal para o tamanho do paciente, avaliação constante da pele durante o uso do CPAP e a troca imediata do suporte respiratório por outro alternativo em casos de lesão em estágio severo.⁵

Esta foi a primeira revisão sistemática a analisar o achado de distensão abdominal nos suportes respiratórios após a extubação. Neste desfecho, os RNs apresentaram um risco 66% maior de desenvolvê-la quando utilizaram o suporte respiratório do CPAP. Corroborando com esse achado, alguns autores já relataram um acúmulo de gás no abdômen com a utilização do CPAP, o qual limita a expansão diafragmática.⁵⁹ Tal consequência é clinicamente relevante, e necessita de implementação de estratégias de cuidados para o paciente durante o uso do CPAP, como: avaliação constante da distensão abdominal pela pressão ofertada e passagem de sonda orogástrica para escape dos gases e alívio da distensão.^{5,57}

Na população pediátrica não foi possível conduzir análises exploratórias, em virtude da escassez de artigos. Na análise, com moderada heterogeneidade, o CNAF não modificou as taxas de reintubação quando comparado à oxigenoterapia. Por isto, este resultado deve ser visto com cautela, afinal os estudos incluídos apresentaram populações bastante heterogêneas no que se referia à idade e aos diagnósticos¹⁷ Ainda a população pediátrica possui necessidades divergentes referentes a questões fisiológicas relacionadas ao desenvolvimento, como: crescimento pulmonar, metabolismo, resistência e complacência do sistema respiratório, controle respiratório e desenvolvimento muscular.^{60,61}

Pontos fortes e limitações

Esta revisão sistemática demonstrou, pela primeira vez, o desfecho clinicamente relevante de distensão abdominal como um efeito adverso, além de demonstrar as taxas de reintubação e lesões nasais na população neonatal com a utilização do CNAF e CPAP.

Todavia, esta metanálise apresenta algumas limitações. Dentre elas, a escassez de estudos que realizavam a estratificação das populações o que dificulta as análises em subgrupo previamente definidos em protocolos. Por consequência, os resultados das metanálises devem ser analisados com cautela, especialmente na população mais frágil e crítica: os prematuros extremos. Outras informações de nível quantitativo sobre os desfechos de lesão de pele, assim como apresentado em um estudo⁴⁵, proporcionariam análises mais fidedignas com a clínica do paciente. Outro desafio foi a ausência de informações completas nas pesquisas, como por exemplo, a descrição das interfaces utilizadas, que foi observado somente em dois estudos.^{39,46} Por fim, a ausência de medidas quantitativas para avaliar a gravidade da distensão abdominal limitou análises mais robustas sobre o tema.

CONCLUSÃO

A taxa de reintubação não foi diferente entre CNAF e TP na população neonatal e também na pediatria. Ademais, nos neonatos o CNAF foi associado a menor risco de lesão nasal e distensão abdominal em comparação ao CPAP. A escassez de artigos incluídos na população pediátrica impossibilitou outras análises relativa à efetividade e segurança do CNAF nesta população. Esta revisão sistemática ainda evidencia a necessidade de ensaios clínicos com avaliações metodológicas rigorosas, os quais estratifiquem esta população e agreguem escalas de avaliações validadas para desfechos clinicamente relevantes.

REFERENCIAS:

1. Blanco JB, Esquinas AM. Non-invasive mechanical ventilation after the successful weaning: where are the limits of venturi mask? *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2017; 68(1):110-111.
2. Abu-sultaneh, S, Mastropietro, CW. Weaning and Extubation Readiness Assessment in Pediatric Patients. *Pediatric Critical Care* 2019: 43-62.
3. Bonora JP, Frydman J, Retta A, Canepari A. Post-extubation non-invasive ventilation in the pediatric intensive care unit: a multicenter study. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(5): 333-339.
4. Maggiore SM, Battilana M, Serano L, Petrini F. Ventilatory support after extubation in critically ill patients. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 948–62.
5. Schmid F, Olbertz DM, Ballmann M. The use of high-flow nasal cannula (HFNC) as respiratory support in neonatal and pediatric intensive care units in Germany—A nationwide survey. *Respiratory medicine* 2017;13: 210-214.
6. Ni Y ,Luo J , Yu H , Liu D ,Liang B ,Yao R et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of reintubation in adult patients after extubation? A meta-analysis. *BMC pulmonary medicine* 2017; 17(1): 142.
7. Slain KN, Shein SL, Rotta AT. The use of high-flow nasal cannula in the pediatric emergency department. *J Pediatr* 2017; 93(1): 36-45.
8. Dres M, Demoule A. What every intensivist should know about using high-flow nasal oxygen for critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017;29(4):399-403.
9. Hosheh O, Edwards CT, Ramnarayan P. A nationwide survey on the use of heated humidified high flow oxygen therapy on the paediatric wards in the UK: current practice and research priorities. *BMC pediatrics* 2020; 20 (1): 1-9.

10. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG . High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016.
11. Konda KC, Lewis LE, Bhat Y R, 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. *Iranian Journal of Neonatology* 2018; 9(2):14-20.
12. Li J, Zhang ZQ. High-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory support in preterm infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2019;24:1-8.
13. Fleeman N, Mahon J, Bates V, Dickson R, Dundar Y, Dwan K et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of heated humidified high-flow nasal cannula compared with usual care for preterm infants: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2019; 20(30).
14. 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 Jan 15:S0021-7557(19)30467-X. doi: 10.1016/j.jpmed.2019.11.004. Online ahead of print.
15. Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive ventilation with vs without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 731-739.
16. Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Hough JL, Schibler A, Gibbons K, Bogossian F. High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.

17. Mikalsen IB, Davis P, Øymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2016; 24(1): 93.
18. Farid-Kapadia M, Askie L, Hartling L, Contopoulos-Ioannidis D, Bhutta ZA, Soll R et al. Do systematic reviews on pediatric topics need special methodological considerations? *BMC Pediatr* 2017;17(1): 1-11.
19. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P). *Systematic Reviews* 2015; 4 (1): 1-9.
20. World Health Organization (WHO) [homepage in Internet] Premature birth. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
21. Williams K, Thomson D, Seto I, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA, Curtis S et al. Standard 6: age groups for pediatric trials. *Pediatrics* 2012; 129(3), S153-S160.
22. Baudin F, Pouyau R. High-Flow Nasal Cannula in the Pediatric ICU: Popular or Efficient? *Respiratory care* 2017; 62 (8): 1116-1117.
23. Walsh BK, Smallwood CD. Pediatric oxygen therapy: a review and update. *Respiratory care* 2017; 62 (6): 645-661.
24. Sharma S, Danckers M, Sanghavi D, Chakraborty RK. High Flow Nasal Cannula. *StatPearls*. StatPearls 2020.
25. Hernández G, Vaquero C, González P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula's Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315 (13): 1354- 1361.

26. Gupta S, Donn SM. Continuous positive airway pressure: to bubble or not to bubble?. *Clinics in perinatology* 2016; 43(4): 647-659.
27. Serra J, González S, Rodríguez L, Viejo C, Alonso B. Noninvasive respiratory support in child acute respiratory failure: analysis of a group of patients seen in a private PICU. *Archivos de Pediatría del Uruguay* 2016; 87: 26-34.
28. Parga D, Zambrano H, Valdebenito C, Prado F. Non-invasive mechanical ventilation in the management of asthmatic status in pediatrics. *Arch de Pediatr Urug* 2017; 88 (5): 284-287.
29. 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(2):165-174.
30. Vento G, Pastorino R, Boni L, Cota F, Carnielli V, Cools F et al. Efficacy of a new technique—INTubate-RECRUIT-SURfactant-Extubate—“IN-REC-SUR-E”—in preterm neonates with respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17(1): 414.
31. Awaysheh F, Alhmaiedeen N, Al-Ghananim R, Bsharat A, Al-Hasan M. Criteria for Using INSURE in Management of Premature Babies with Respiratory Distress Syndrome *Med Arch* 2019; 73 (4):240–243.
32. Shalish W, Kanbar L, Keszler M, Chawla S, Kovacs L, Rao S et al. Patterns of reintubation in extremely preterm infants: a longitudinal cohort study. *Pediatric research* 2018; 83(5): 969-975.
33. Higgins JPT, Green S (Editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration 2011.

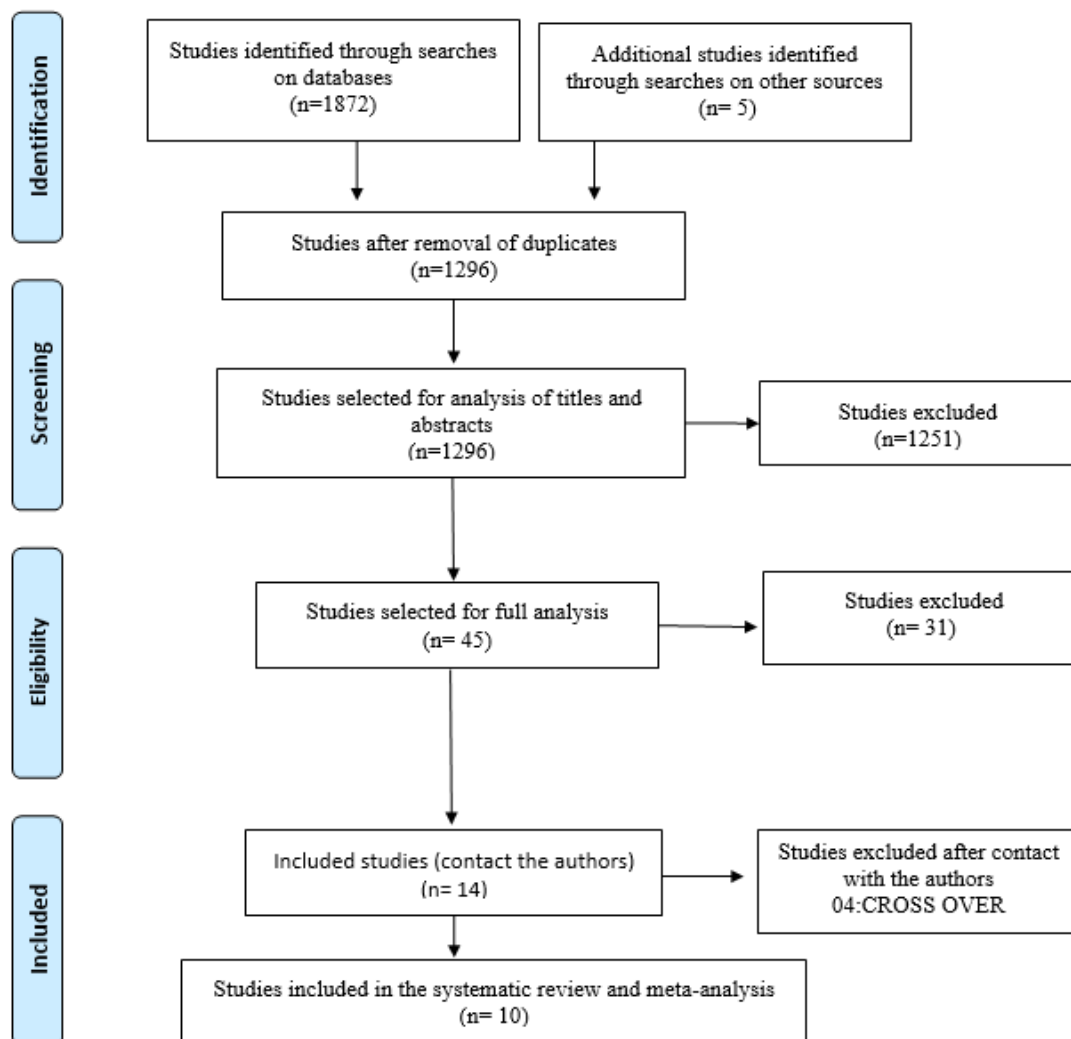
34. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Assessment of risk of bias in randomized controlled trials by the Cochrane Collaboration tool. *Diagn Treatment* 2013;18(1):38-44.
35. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ: British Medical Journal* 2003; 327 (7414):557.
36. Egger M; Smith GD. Meta-analysis bias in location and selection of studies. *Bmj* 1998; 316(7124):61-66.
37. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50(4): 1088-1101.
38. Duval S, Tweedie R. A nonparametric “trim and fill” method of accounting for publication bias in meta-analysis. *Journal of the american statistical association* 2000; 95(449): 89-98.
39. Soonsawad S, Swatesutipun B, Limrungsikul A, Nuntnarumit P. Heated humidified high-flow nasal cannula for prevention of extubation failure in preterm infants. *The Indian Journal of Pediatrics* 2017; 84 (4): 262-266.
40. Gao X, Feng L, Qiu Y, Pan X. Application of humidified high-flow nasal cannula in neonates with meconium aspiration syndrome and pulmonary hypertension after extubation. *Chinese journal of contemporary pediatrics* 2017;19(4):393-397.
41. Akyıldız B, Öztürk S, Ülgen-Tekerek N, Doğanay S, Görkem S. Comparison between high-flow nasal oxygen cannula and conventional oxygen therapy after extubation in pediatric intensive care unit. *Turkish Journal of Pediatrics* 2018; 60(2): 126-133.
42. Wijakprasert P, Chomchoey J. High-Flow Nasal Cannula versus Conventional Oxygen Therapy in Post-Extubation Pediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the medical association of Thailand* 2018; 101(10): 1331-1335.

43. Kang WQ, Xu BL, Liu DP, 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(6): 488-491.
44. Liu C (Collaborative Group for the Multicenter Study on Heated Humidified High-flow Nasal Cannula Ventilation). Efficacy and safety of heated humidified high-flow nasal cannula for prevention of extubation failure in neonates. *Chinese journal of pediatrics* 2014;52(4):271-276.
45. 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 postextubation in premature infants. *Journal of Pediatrics* 2014;162(5):949-954.
46. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(15): 1425-1433.
47. Elkhwad M, Dako JA, Jennifer G, Harriet F and Anand K. Randomized control trial: heated humidity high flow nasal cannula in comparison with NCPAP in the management of RDS in extreme low birth infants in immediate post extubation period. *J Neonat Pediatr Med* 2017; 3(1): p 121.
48. Yoder BA, Stoddard RA, Li Ma, King J, Dirnberger DR, Abbasi S. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics* 2013; 131 (5):1482-1490.
49. Hodgson KA, Manley BJ, Davis Peter G. Is Nasal High Flow Inferior to Continuous Positive Airway Pressure for Neonates?. *Clinics in perinatology* 2019; 46 (3):537-551

50. Mostafa-Gharehbaghi M, Mojabi H. Comparing the effectiveness of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) and high flow nasal cannula (HFNC) in prevention of post extubation assisted ventilation. *Zahedan J Res Med Sci* 2014;17: 984.
51. Altimier L; Phillips R. Neuroprotective Care of Extremely Preterm Infants in the First 72 Hours After Birth. *Critical Care Nursing Clinics of North America* 2018; 30(4): 563–583.
52. Guimarães AR, Rocha G, Rodrigues M, Guimarães H. Nasal CPAP complications in very low birth weight preterm infants. *Journal of neonatal-perinatal medicine* 2019:1-9.
53. Masclans JR, Pérez-Terán P, Roca O. The role of high flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Med Inten* 2015;39(8): 505-515.
54. Kusari A, Han AM, Virgen CA, Matiz C, Rasmussen M, Friedlander SF et al. Evidence-based skin care in preterm infants. *Pediatric dermatology* 2019; 36(1): 16-23.
55. Imbulana DI, Manley BJ, Dawson JA, Davis PG, Owen LS. Nasal injury in preterm infants receiving non-invasive respiratory support: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103(1): 29-35.
56. Jasani B, Ismail A, Rao S, Patole S. Effectiveness and safety of nasal mask versus binasal prongs for providing continuous positive airway pressure in preterm infants- A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53 (7): 987-992.
57. Guay JM, Carvi D, Deborah AR, Wendy AL. Care of the neonate on nasal continuous positive airway pressure: a bedside guide. *Neonatal Network* 2018; 37(1):24-32.
58. Carvalho WB, Johnston C, Barbosa AP, Horigoshi NK, Zanetti NM, Melo APL et al. Consensus on pediatric / neonatal mechanical pulmonary ventilation: Non-invasive positive pressure ventilation — VNIPP. *AMIB* 2009: 1-21.

59. Alessi, S. Evidence Regarding the Use of Bubble Continuous Positive Airway Pressure in the Extremely Low Birth-Weight Infant: Benefits, Challenges, and Implications for Nursing Practice. *Advances in Neonatal Care* 2018; 18(3): 199-207.
60. Hammer J, Eber E. The peculiarities of infant respiratory physiology. *Paediatric Pulmonary Function Testing* 2005; 33: 2-7.
61. Davis SD, Gappa M, Rosenfeld M. Respiratory Mechanics. *Paediatric Pulmonary Function Testing*. *Prog Respir Res*. Basel 2005; 33: 20–33.

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos para revisão sistemática e metanálise.



RCT- Randomized Controlled Trial, HFNC- High flow nasal cannula, INUSRE- intubation-surfactant-extubation

Table II. Characteristics of studies of the neonatal population

Study	Country	Eligibility criteria	Sample size	Weight (grams)	Gestational age (week)	Surfactant (n (%))	Support / Flow or pressure system
Collins et al, 2013 ⁴⁵	Australia	GA < 32	HFNC (n=67)	1223 (317)	27.9 (1.95)	66 (99)	-Vapotherm®: 4-8l/min
			CPAP (n=65)	1105 (374)	27.6 (1.97)	64 (98)	- CPAP system with nasal prongs: 8 cm H ₂ O or FiO ₂ > 0.3 or 7 cm H ₂ O with FiO ₂ <0.3
Manley et al, 2013 ⁴⁶	Australia	GA <32	HFNC (n=152)	1041 (338)	27.7 (2.1)	141 (92.8)	- Optiflow®: neonatal cannula 6l/min; intermediate cannula 7l/min; cannula 8l/min
			CPAP (n=151)	1044 (327)	27.5 (1.9)	144 (95.4)	- Bubble CPAP: 5-8 cmH ₂ O
Yoder et al, 2013 ⁴⁸	United States	BW ≥ 1000g and GA ≥ 28	HFNC (n=146)	NI	NI	NI	-Several brands: If the weight 1000-1999g = 3lpm, 2000-2999= 4lpm, ≥ 30000= 5lpm. Up to a maximum of 3lpm above that determined in increments of 1lpm.
			CPAP (n=145)	NI	NI	NI	-CPAP: 5- 6 cmH ₂ O or the same as IMV. Up to a maximum of 8 cmH ₂ O.
Liu et al, 2014 ⁴⁴	China	Hospitalization within 7 days after birth	HFNC (n= 128)	2403(768)	35.4 (3.5)	84 (65.5)	- Optiflow®: If the weight <2000g =3-6 l/min; 2000g-2999g =4-7l/min; 3000g or >3000g = 5-8l/min.
			CPAP (n= 127)	2557(805)	35.6 (3.5)	81 (63.8)	- Infant Flow e STEPHANIE ventilators: 6-10l/min

Table II. Characteristics of studies of the neonatal population

Study	Country	Eligibility criteria	Sample size	Weight (grams)	Gestational age (week)	Support / Flow or pressure system	
Kang et al, 2016 ⁴³	China	GA \geq 26; GA \leq 32; Age < 7 days.	HFNC (n= 79)	NI	29.1 (1.9)	NI	-Fisher & Paykel Healthcare®: 5-6l/min
			CPAP (n= 82)	NI	29.2 (1)	NI	-NI: 6 cmH ₂ O
Gao et al, 2017 ⁴⁰	China	GA 37-42; BW 2500-4000g and HFOV with NO	HFNC (n= 40)	3397(496)	39.9 (1.3)	NI	- Optiflow®: 2-8l/min
			CPAP (n= 38)	3375(434)	39.4 (1.5)	NI	- Stephan/ CPAP B Plus®: 4-6 cmH ₂ O
Soonsawad et al, 2017 ³⁹	Thailand	GA <32 or BW <1500	HFNC (n= 24)	990 (800-1333)	27.5 (26-30)	15(62.5)	-Fisher & Paykel Healthcare®: 4 l/min if the weight < 1000 g or 6 l/min for weight \geq 1000g
			CPAP (n= 25)	980 (740-1237)	28 (25-29.5)	17(68)	-Variable flow CPAP generator (Fabian, Acutronic, Hirzel, Switzerland): The same IMV PEEP
Elkhwad et al, 2017 ⁴⁷	United State	GA 24-28	HFNC (n= 29)	994.54(202.82)	26.76 (0.096)	NI	- Precision Flow/ Vapotherm®: Ate 5l/min
			CPAP (n= 24)	955.33 (201.66)	26.71 (0.95)	NI	- Bubble CPAP: 5-6 cm H ₂ O

Values is expressed in mean (SD), median (interquartile range) and number (%).

NI- Not inform; GA- Gestational age; BW-Birth weight; IMV- Invasive Mechanical Ventilation; HFOV-High-Frequency Oscillatory; NO- Nitric Oxide, HFNC- High flow nasal cannula; CPAP Continuous positive airway pressure.

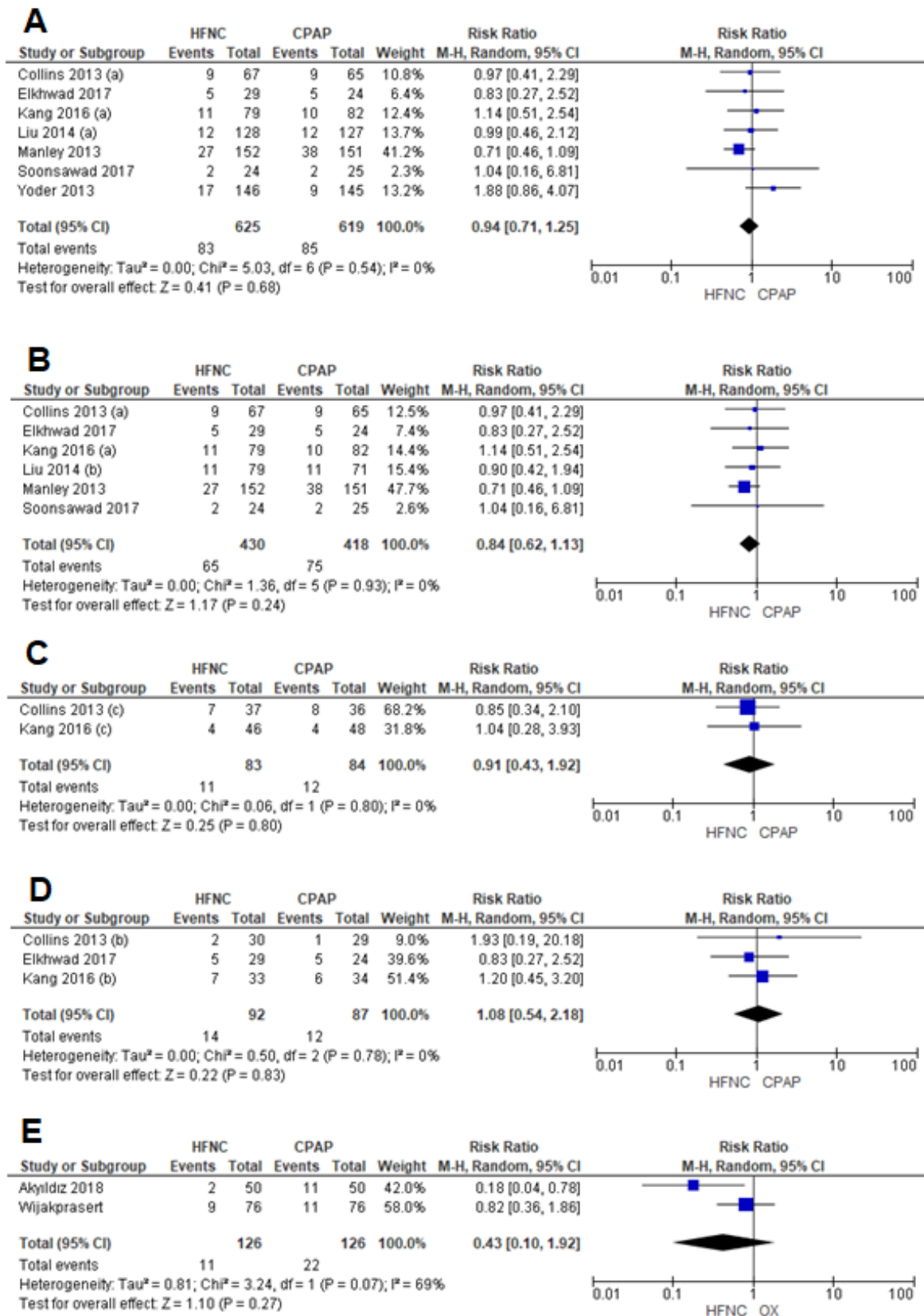
Table II. Characteristics of pediatric population studies

Study	Country	Eligibility criteria	Pathologies	Sample size	Weight (grams)	Age (days)	Support / Flow or pressure system
Akyıldız et al, 2018 ⁴¹	Turkey	1 month to 18 years	Respiratory, infectious, cardiac, neurological, other	HFNC (n= 50)	NI	810(585)	- Optiflow®: 1-25l/min
				OT (n=50)	NI	1587(1032)	- Nasal oxygen mask or catheter
Wijakprasert et al, 2018 ⁴²	Thailand	29 days to 15 years	Primary respiratory failure, postoperative, Neurological dysfunction	HFNC (n=76)	13700 (10800)	1278 (1476)	- Optiflow®: 1 l/kg/min and titrated until breathing is optimized
				OT (n=76)	12100 (9200)	960 (1173)	- Partial rebreathing mask: NI

Values is expressed in mean (SD).

NI- Not inform; HFNC- High flow nasal cannula; CPAP- Continuous positive airway pressure; OT- Oxygen therapy.

Figura 2. Forest plot da taxa de reintubação.



A- In the newborn; B- preterm population; C- Neonates with gestacional age above 28 weeks; D- Neonates with gestational age less than 28 weeks; E- Pediatric population

6 MATERIAL SUPLEMENTAR

6.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

6.1.1 Pubmed

((((((((((((((((((high-flow nasal oxygen cannula) OR High flow nasal therapy) OR Heated humidified high flow nasal cannula therapy) OR High flow) OR High-flow nasal oxygen cannula) OR High-flow nasal cannula) OR "Cannula"[Mesh]) OR Cannulae) OR Nasal Cannula) OR Cannula, Nasal) OR Nasal Cannulae) OR Cannulae, Nasal)) AND (((((((((((((((((((Child [MeSH]) OR Pediatrics [MeSH]) OR Infant [MeSH]) OR Infant, Newborn [MeSH]) OR Neonatology [MeSH]) OR Intensive Care Units, Pediatric [MeSH]) OR Intensive Care Units, Neonatal [MeSH]) OR Children) OR Infants) OR Neonates) OR Neonate) OR Newborn) OR Newborns) OR Newborn Infants) OR Newborn Infant) OR Infants, Newborn) OR Paediatric critical care) OR pediatric intensive care unit) OR Pediatric Intensive Care Units) OR Newborn ICUs) OR Newborn ICU) OR Neonatal ICUs) OR ICU, Neonatal) OR Newborn Intensive Care Units (NICU)) OR Newborn Intensive Care Units) OR Neonatal Intensive Care Units) OR Neonatal ICU) OR Paediatric))) AND (((((((ventilator weaning [MeSH]) OR Ventilator weaning) OR post-extubation) OR Postextubation) OR extubation) OR Airway Extubation [MeSH]))

6.1.2 Web of SCIENCE

#	Terms
1	TOPIC: (Child) OR TOPIC: (Pediatrics) OR TOPIC: (Infant) OR TOPIC: (Intensive Care Units, Neonatal) OR TOPIC: (Intensive Care Units, Pediatric) OR TOPIC: (Neonatology) OR TOPIC: (Infant, Newborn)
2	TOPIC: (Children) OR TOPIC: (Paediatric) OR TOPIC: (Infants) OR TOPIC: (Neonatal ICU) OR TOPIC: (Neonatal Intensive Care Units) OR TOPIC: (Newborn Intensive Care Units) OR TOPIC: (Newborn Intensive Care Units (NICU)) OR TOPIC: (ICU, Neonatal) OR TOPIC: (Neonatal ICUs) OR TOPIC: (Newborn ICU) OR TOPIC: (Newborn ICUs) OR TOPIC: (Pediatric Intensive Care Units) OR TOPIC: (pediatric intensive care unit) OR TOPIC: (Paediatric critical care) OR TOPIC: (Infants, New-

	<p>born) OR TOPIC: (Newborn Infant) OR TOPIC: (Newborn Infants) OR TOPIC: (Newborns) OR TOPIC: (Newborn) OR TOPIC: (Neonate) OR TOPIC: (Neonates) OR TOPIC: (Infants) OR TOPIC: (Children)</p> <p><i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Allotted time = Every year</i></p>
3	<p>TOPIC: (Cannula) OR TOPIC: (Cannulae) OR TOPIC: (Nasal Cannula) OR TOPIC: (Cannula, Nasal) OR TOPIC: (Nasal Cannulae) OR TOPIC: (Cannulae, Nasal) OR TOPIC: (High-flow nasal cannula) OR TOPIC: (High-flow nasal oxygen cannula) OR TOPIC: (High flow) OR TOPIC: (Heated humidified high flow nasal cannula therapy) OR TOPIC: (High flow nasal therapy) OR TOPIC: (high-flow nasal oxygen cannula)</p> <p><i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Allotted time = Every year</i></p>
4	<p>TOPIC: (Airway Extubation) OR TOPIC: ("extubation) OR TOPIC: (Postextubation) OR TOPIC: (post-extubation) OR TOPIC: (ventilator weaning)</p>
5	<p>#2 OR #1</p> <p><i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Allotted time = Every year</i></p>
6	<p>#5 AND #3</p> <p><i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Allotted time = Every year</i></p>
7	<p>#6 AND #4</p> <p><i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Allotted time = Every year</i></p>

6.1.3 LILACS

(tw:("High-flow nasal cannula" OR "High-flow nasal oxygen cannula" OR "High flow" OR "Heated humidified high flow nasal cannula therapy" OR "High flow nasal therapy" OR "high-flow nasal oxygen cannula" OR "Cannula" OR "Cannulae" OR "Nasal Cannula" OR "Nasal Cannulae" OR "Terapia de alto flujo con cánulas nasales" OR "Cánula nasal de alto flujo" OR "cánula nasal de alto fluxo" OR "Cateter nasal de alto fluxo" OR "oxigenoterapia de alto fluxo")) AND (tw:("Intensive Care Units, Neonatal" OR "Neonatal ICU" OR "Neonatal Intensive Care Units" OR "Newborn Intensive Care Units" OR "Newborn Intensive

Care Units (NICU)" OR "ICU, Neonatal" OR "Neonatal ICUs" OR "Newborn ICU" OR "Newborn ICUs" OR "Intensive Care Units, Pediatric" OR "Pediatric Intensive Care Units" OR "pediatric intensive care unit" OR "Paediatric critical care" OR "Neonatology" OR "Infant, Newborn" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infant" OR "Infants" OR "Pediatrics" OR "Paediatric" OR "Child" OR "Children")) AND (tw:("Airway Extubation" OR "extubation" OR "Postextubation" OR "post-extubation" OR "ventilator weaning"))

6.1.4 CINAHL

((“High flow nasal cannula” OR “High flow oxygen therapy” OR “Nasal high flow oxygen therapy” OR “Nasal Cannula” OR “High-flow nasal cannula therapy” OR “High-flow nasal cannula” OR “High-flow nasal oxygen cannula” OR “High flow” OR “Heated humidified high flow nasal cannula therapy” OR “High flow nasal therapy” OR “high-flow nasal oxygen cannula” OR “Cannula” OR “Cannulae” OR “Nasal Cannula” OR “Nasal Cannulae”) AND (“Intensive Care Units, Neonatal” OR “Neonatal ICU” OR “Neonatal Intensive Care Units” OR “Newborn Intensive Care Units” OR “Newborn Intensive Care Units (NICU)” OR “ICU, Neonatal” OR “Neonatal ICUs” OR “Newborn ICU” OR “Newborn ICUs” OR “Intensive Care Units, Pediatric” OR “Pediatric Intensive Care Units” OR “pediatric intensive care unit” OR “Paediatric critical care” OR “Neonatology” OR “Infant, Newborn” OR “Infants, Newborn” OR “Newborn Infant” OR “Newborn Infants” OR “Newborns” OR “Newborn” OR “Neonate” OR “Neonates” OR “Infant” OR Infants OR “Pediatrics” OR “Paediatric” OR “Child” OR “Children”) AND (“Airway Extubation” OR “extubation” OR “Postextubation” OR “post-extubation” OR “ventilator weaning”))

6.1.5 EMBASE

(('intensive care'/exp OR 'care, intensive' OR 'critical care' OR 'intensive care' OR 'intensive care, paediatric' OR 'intensive care, pediatric' OR 'intensive therapy' OR 'paediatric intensive care' OR 'pediatric intensive care' OR 'therapy, intensive' OR 'newborn'/exp OR 'animals, newborn' OR 'child, newborn' OR 'full term infant' OR 'human neonate' OR 'human newborn' OR 'infant, newborn' OR 'neonatal animal' OR 'neonate' OR 'neonate animal' OR 'neo-

natus' OR 'newborn' OR 'newborn animal' OR 'newborn baby' OR 'newborn child' OR 'newborn infant' OR 'newly born baby' OR 'newly born child' OR 'newly born infant' OR 'newborn intensive care'/exp OR 'intensive care, neonatal' OR 'neonatal intensive care' OR 'newborn intensive care' OR 'child'/exp OR 'child' OR 'children' OR 'infant'/exp OR 'infant') AND ('extubation'/exp OR 'airway extubation' OR 'detubation' OR 'extubation') OR postextubation OR 'ventilator weaning'/exp OR 'respirator weaning' OR 'ventilation weaning' OR 'ventilator weaning' OR 'wean off mechanical respiration' OR 'wean off respiratory support' OR 'wean off vent support' OR 'weaning from artificial respiration' OR 'weaning from mechanical ventilation' OR 'weaning from respirator' OR 'weaning of artificial respiration' OR 'weaning of ventilation' OR 'weaning off mechanical ventilation' OR 'weaning off the respirator' OR 'weaning off the ventilator' OR 'weaning, ventilator') AND ('high flow nasal cannula'/exp OR 'high-flow nasal oxygen cannula' OR 'heated humidified high flow nasal cannula therapy' OR 'high flow nasal therapy'/exp OR 'or high-flow nasal oxygen cannula' OR 'cannula'/exp OR 'cannula' OR 'cannula device' OR 'cannula, device' OR 'cannula, device (physical object)' OR 'cannula, nos' OR 'cannulas' OR 'high flow nasal cannula oxygen therapy'/exp OR 'high flow nasal cannula therapy'/exp OR 'high flow nasal cannula oxygen'/exp OR 'high flow')

6.1.6 CENTRAL

- #1 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Intensive Care Units, Neonatal] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Intensive Care Units, Pediatric] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Neonatology] explode all trees
- #7 Children
- #8 Paediatric
- #9 Infants
- #10 Neonatal ICU
- #11 Neonatal Intensive Care Units
- #12 Newborn Intensive Care Units

- #13 Newborn Intensive Care Units (NICU)
- #14 ICU, neonatal
- #15 Neonatal ICUs
- #16 Newborn ICU
- #17 Newborn ICUs
- #18 Pediatric Intensive Care Units
- #19 pediatric intensive care unit
- #20 Paediatric critical care
- #21 Infants, Newborn
- #22 Newborn Infant
- #23 Newborn Infants
- #24 Newborns
- #25 Newborn
- #26 Neonate
- #27 Neonates
- #28 Infants
- #29 Children
- #30 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
- #31 MeSH descriptor: [Cannula] explode all trees
- #32 Cannulae
- #33 Nasal Cannula
- #34 Cannula, nasal
- #35 Nasal Cannulae
- #36 Cannulae, Nasal
- #37 High-flow nasal cannula
- #38 High-flow nasal oxygen cannula
- #39 High flow
- #40 Heated humidified high flow nasal cannula therapy
- #41 High flow nasal therapy

- #42 high-flow nasal oxygen cannula
- #43 #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42
- #44 #30 AND #43
- #45 MeSH descriptor: [Airway Extubation] explode all trees
- #46 extubation
- #47 Postextubation
- #48 post-extubation
- #49 ventilator weaning
- #50 MeSH descriptor: [Ventilator Weaning] explode all trees
- #51 #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50
- #52 #44 AND #51

6.2 RESULTADOS DAS BUSCAS

6.2.1 Total de estudos na busca inicial

Medline = 162

EMBASE:1029

Web of Science = 197

LILACS= 136

CINAHL= 90

CENTRAL= 258

6.2.2 Artigos excluídos após leitura de Abstract e Título

763: Not heated HFNC

45: Not extubation

80: Wrong population

08: Wrong comparison

324: Not RCT

31: Abstract, poster, annals, protocols.

Total: 1251 articles deleted

6.2.3 Artigos excluídos após leitura completa do artigo

- 07: Not RCT
- 03: Após o método INSURE
- 08: Wrong population
- 04: Wrong comparison
- 05: Not extubation
- 01: Article retracted
- 01: Without outcomes
- 01: Not heated HFNC
- 01: Duplicate study

6.2.4 Descrição detalhada dos estudos excluídos

	Study	Reason
1	Brenne H, Grunewaldt KH, Follestad T, Bergseng H. A randomised cross-over study showed no difference in diaphragm activity during weaning from respiratory support. <i>Acta paediatrica, international journal of paediatrics</i> 2018; 107(10):1726-1732.	It is not after extubation: after 48 hours clinically stable they randomize into CNAF and CPAP.
2	Collins CL, Barfield C, Davis PG, Horne RS. Randomized controlled trial to compare sleep and wake in preterm infants less than 32 weeks of gestation receiving two different modes of non-invasive respiratory support. <i>Early Human Development</i> 2015; 91(12): 701-704.	There is no outcome included in the systematic review.
3	Chen J, Gao WW, Xu F, Du LL, Zhang T, Ling X, Li WT. Comparison of clinical efficacy of heated humidified high flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure in treatment of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants. <i>Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi</i> 2015;17: 847-851.	Only patients with less than 24 hours of IMV were included, and characterized as an INSURE method.
4	Fernandez R, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, Laborda C, Masclans JR et al. High-flow nasal cannula to prevent postextubation respiratory fail-	Study conducted in adults.

- ure in high-risk non-hypercapnic patients: a randomized multicenter trial. *Ann Intensive Care* 2017; 7 (1):1-7.
- 5 Fernandez-Alvarez JR, Gandhi RS, Amess P, Mahoney L, Watkins R, Rabe H. Heated humidified high-flow nasal cannula versus low-flow nasal cannula as weaning mode from nasal CPAP in infants ≤ 28 weeks of gestation. *European Journal of Pediatrics* 2014; 173(1): 93-98. It is not after the patients' extubation, but weaning from CPAP.
 - 6 Futier E, Paugam-Burtz C, Constantin JM, Pereira B, Jaber S. The OPERA trial - comparison of early nasal high flow oxygen therapy with standard care for prevention of postoperative hypoxemia after abdominal surgery: Study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2013;14(1):1-7. Study conducted in adults.
 - 7 Glackin SJ, O'Sullivan A, George S, Semberova J, Miletin J. High flow nasal cannula versus NCPAP, duration to full oral feeds in preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2017; 102(4): 329-332. Not after extubation.
 - 8 Holleman-Duray D, Kaupie D, Weiss MG. Heated humidified high-flow nasal cannula: use and a neonatal early extubation protocol. *Journal of Perinatology* 2007; 27(12); 776-781. Not RCT.
 - 9 Hou Q, Zhang Z, Lei T, Gan M, Wu X, Yue W et al. Clinical efficacy of high-flow nasal humidified oxygen therapy in patients with hypoxemia. *PLoS ONE* 2019;14 (6):1-9. Study conducted in adults.
 - 10 Ignacio L, Alfaleh K. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants. *J Clin Neonatol* 2013; 2 (2): 75-77. it's a retraction.
 - 11 Itagaki T, Nakanishi N, Okuda N, Nakataki E, Onodera M, Oto J et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula on Thoraco-Abdominal Synchrony in Pediatric Subjects After Cardiac Surgery. *Respiratory Care* 2019; 64 (1): 10-16. Two CNAF streams are compared.

- 12 Kamerkar A, Hotz J, Morzov R, Newth CJL, Ross PA, Khemani RG. Comparison of Effort of Breathing for Infants on Nasal Modes of Respiratory Support. *J Pediatr* 2017;185:26-32. Non-randomized study.
- 13 Lavizzari A, Veneroni C, Colnaghi M, Ciuffini F, Zannin E, Fumagalli M et al. Respiratory mechanics during NCPAP and HHHFNC at equal distending pressures. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal* 2014; 99 (4): 315-320. Not after extubation.
- 14 Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F et al. Nasal high-flow versus venturi mask oxygen therapy after extubation: Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190 (3): 282-288. Study conducted in adults
- 15 Nasef N, El-Gouhary E, Schurr P, Reilly M, Beck J, Dunn M et al. High-flow nasal cannulae are associated with increased diaphragm activation compared with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2015; 104 (8): 337-343. Not after extubation (patients had been stable for 48 hours).
- 16 Parke R, McGuinness S, Dixon R, Jull A. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *British Journal of Anaesthesia* 2013; 11(6):925-931. Study conducted in adults.
- 17 Ramnarayan P, Lister P, Dominguez T, Habibi P, Edmonds N, Canter R et al. FIRST-line support for Assistance in Breathing in Children (FIRST-ABC): protocol for a multicentre randomised feasibility trial of non-invasive respiratory support in critically ill children. *BMJ Open* 2017; 7(6): e016181-e016181. Protocol
- 18 Rittayamai N, Tscheikuna J, Rujiwit P. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy after endotracheal extubation: A randomized crossover physiologic study. *Respiratory Care* 2014; 59(4): 485-490. Study conducted in adults.
- 19 Rojas J, Miller T. The Use of Single Prong Nasal Cannula to Deliver High Flow Therapy on Neonates <1000 g. *Neonatal Intensive Care* 2014; 27(7): 29-30. Compared with two different CNAF cannulas.
- 20 Song HZ, Gu JX, Xiu HQ, Cui W, Zhang GS. The value of high-flow nasal cannula oxygen Study conducted in adults.

- therapy after extubation in patients with acute respiratory failure. *Clinics* 2017;7(9): 562-567.
- 21 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* 2013; 112 (5):1031-1038. Compares two types of CPAP.
 - 22 Woodhead DD, Lambert DK, Clark JM, Christensen RD. Comparing two methods of delivering high-flow gas therapy by nasal cannula following endotracheal extubation: a prospective, randomized, masked, crossover trial. *J Perinatal* 2006; 26(8):481-485. Compare two ways to offer CNAF.
 - 23 Zhu Z, Liu Y, Wang Q, Wang S. Preliminary evaluation of sequential therapy by high flow nasal cannula oxygen therapy following endotracheal tube extubation in mechanically ventilated patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2017; 29(9): 778-782. Study conducted in adults.
 - 24 Mostafa-Gharehbaghi M, Mojabi H. Comparing the effectiveness of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) and high flow nasal cannula (HFNC) in prevention of post extubation assisted ventilation. *Zahedan J Res Med Sci* 2014;17: 984. After INSURE method.
 - 25 Arora P, Mahajan P, Zidan MA, Sethuraman U. Nasopharyngeal airway pressures in bronchiolitis patients treated with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28: 1179-1184. Not RCT
 - 26 Milani GP, Plebani AM, Arturi E, Brusa D, Esposito S, Dell'Era L et al. Using a high-flow nasal cannula provided superior results to low-flow oxygen delivery in moderate to severe bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2016;105 (8): 368-372. Not RCT
 - 27 Campbell DM, Shah PS , Shah V, Kelly EN. Nasal continuous positive airway pressure from high flow cannula versus Infant Flow for preterm infants." *Journal of Perinatology* 2006; 26 (9): 546-549. It is not a CNAF as defined in the project

- 28 Collins CL, Barfield C, Horne RS, Davis PG. A comparison of nasal trauma in preterm infants extubated to either heated humidified high-flow nasal cannulae or nasal continuous positive airway pressure. *European Journal of Pediatrics* 2013;173 (2): 181-186. An RCT used in a complementary way (duplicate search)
- 29 Hee-Soo Kim. Application of High Flow Nasal Cannula for Prevention of Post-extubation Atelectasis in Children Undergoing Surgery. Protocol study
- 30 Cresi F, Maggiora E, Borgione SM, Spada E, Coscia A, Bertino E et al. Enteral Nutrition Tolerance and REspiratory Support (ENTARES) Study in preterm infants: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20(1):67. Protocol study
- 31 Akbarian-rad Z, Mohammadi A, Khafri S, Ahmadpour-kacho M, Zahed-pasha Y, Haghshenas-Mojaveri M. Comparison of heated humidified high flow nasal cannula and nasal continuous positive airway pressure after surfactant administration in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *The Clinical Respiratory Journal* 2020; 00: 1– 7. After INSURE method

6.2.5 Artigos excluídos após contato com os autores

Study	Reason
1 Latremouille S, Shalish W, Kanbar L, Lamer P, Rao S, Kearney RE. The effects of nasal continuous positive airway pressure and high flow nasal cannula on heart rate variability in extremely preterm infants after extubation: A randomized crossover trial." <i>Pediatr Pulmonol</i> 2019; 54 (6): 788-796.	Excluded for not having the information before the Cross-over.
2 Charles E, Hunt K, Rafferty GF, Peacock JL, Greenough A. Work of breathing during HHHFNC and synchronised NIPPV following extubation. <i>Eur J Pediatr</i> 2019; 178 (1): 105-110.	Excluded for not having the information before the Cross-over.
3 Kanbar LJ, Shalish W, Latremouille S, Rao S, Brown KA, Kearney RE et al. Cardiorespiratory behavior of preterm infants receiving continuous positive airway pressure and high flow	Excluded for not having the information before the Cross-over.

nasal cannula post extubation: randomized crossover study. *Pediatric research* 2019;1-7,.

- 4 Testa G, Iodice F, Ricci Z, Vitale V, De Razza F, Haiberger R, Iacoella C et al. Comparative evaluation of high-flow nasal cannula and conventional oxygen therapy in paediatric cardiac surgical patients: a randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19 (3): 456-46. Excluded for not having the information before the Cross-over.

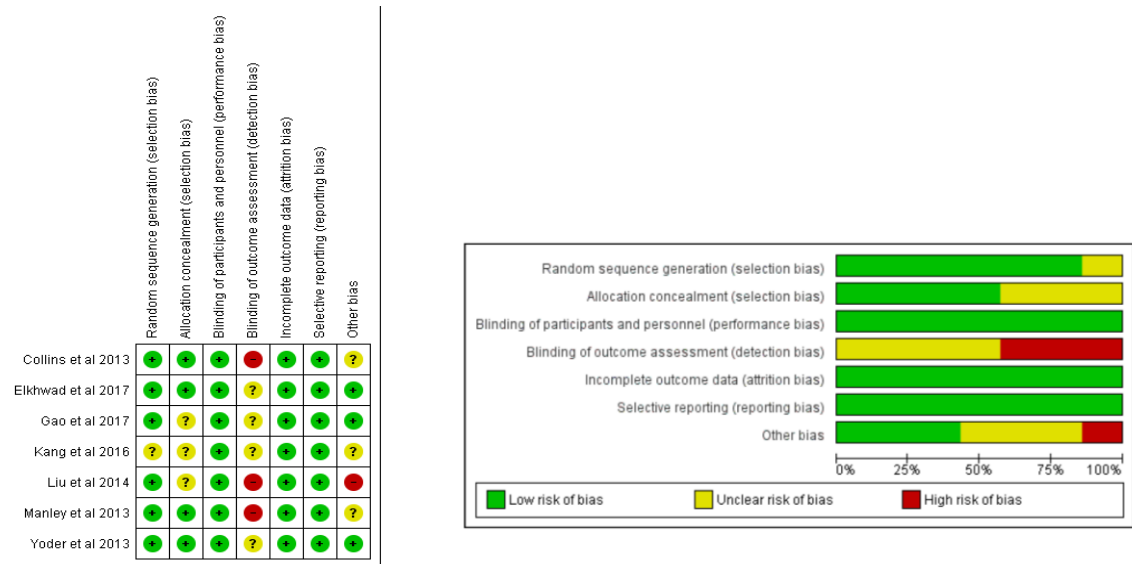
6.2.6 Artigo incluídos

- 1 Akyıldız B, Öztürk S, Ülgen-Tekerek N, Doğanay S, Görkem S. Comparison between high-flow nasal oxygen cannula and conventional oxygen therapy after extubation in pediatric intensive care unit. *Turkish Journal of Pediatrics* 2018; 60(2): 126-133.
- 2 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 postextubation in premature infants. *Journal of Pediatrics* 2014;162 (5):949-954.
- 3 Gao X, Feng L, Qiu Y, Pan X. Application of humidified high-flow nasal cannula in neonates with meconium aspiration syndrome and pulmonary hypertension after extubation. *Chinese journal of contemporary pediatrics* 2017;19(4):393-397.
- 4 Kang WQ, Xu BL, Liu DP, 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(6): 488-491.
- 5 Liu C (Collaborative Group for the Multicenter Study on Heated Humidified High-flow Nasal Cannula Ventilation). Efficacy and safety of heated humidified high-flow nasal cannula for prevention of extubation failure in neonates. *Chinese journal of pediatrics* 2014;52(4): 271-276
- 6 Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *New England Journal of Medicine* 2013; v.369, n.15, p 1425-1433.
- 7 Soonsawad S, Swatesutipun B, Limrungsikul A, Nuntnarumit P. Heated humidified high-flow nasal cannula for prevention of extubation failure in preterm infants. *The Indian Journal of Pediatrics* 2017; 84 (4): 262-266.
- 8 Wijakprasert P, Chomchoey J. High-Flow Nasal Cannula versus Conventional Oxygen Therapy in Post-Extubation Pediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the medical association of Thailand* 2018; 101(10): 1331-1335.
- 09 Yoder BA, Manley B, Collins C, Ives K, Kugelman A, Lavizzari A et al. Consensus approach to nasal high-flow therapy in neonates. *Journal of Perinatology* 2017;37(7): 809.

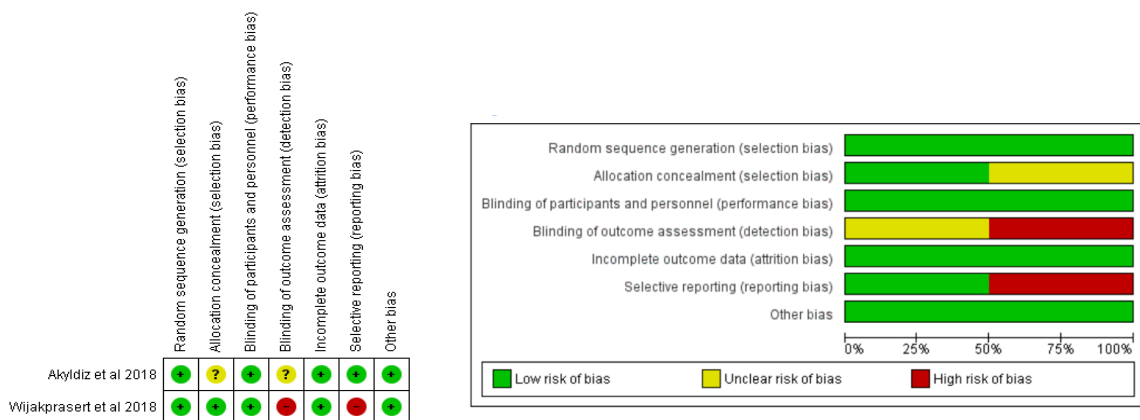
- 10 Elkhwad M, Dako JA, Jennifer G, Harriet F and Anand K. Randomized control trial: heated humidity high flow nasal cannula in comparison with NCPAP in the management of RDS in extreme low birth infants in immediate post extubation period. J Neonat Pediatr Med 2017; 3(1): p 121

6.3 ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS

Supplementary Figure 1. Risk of bias analysis of the included studies in the neonatal population

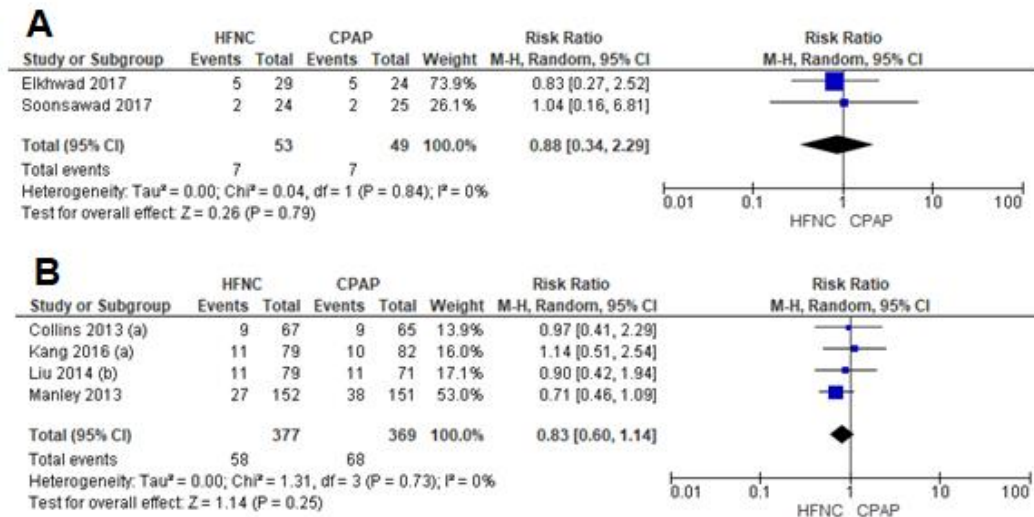


Supplementary Figure 2. Risk of bias analysis of the included studies in the pediatric population



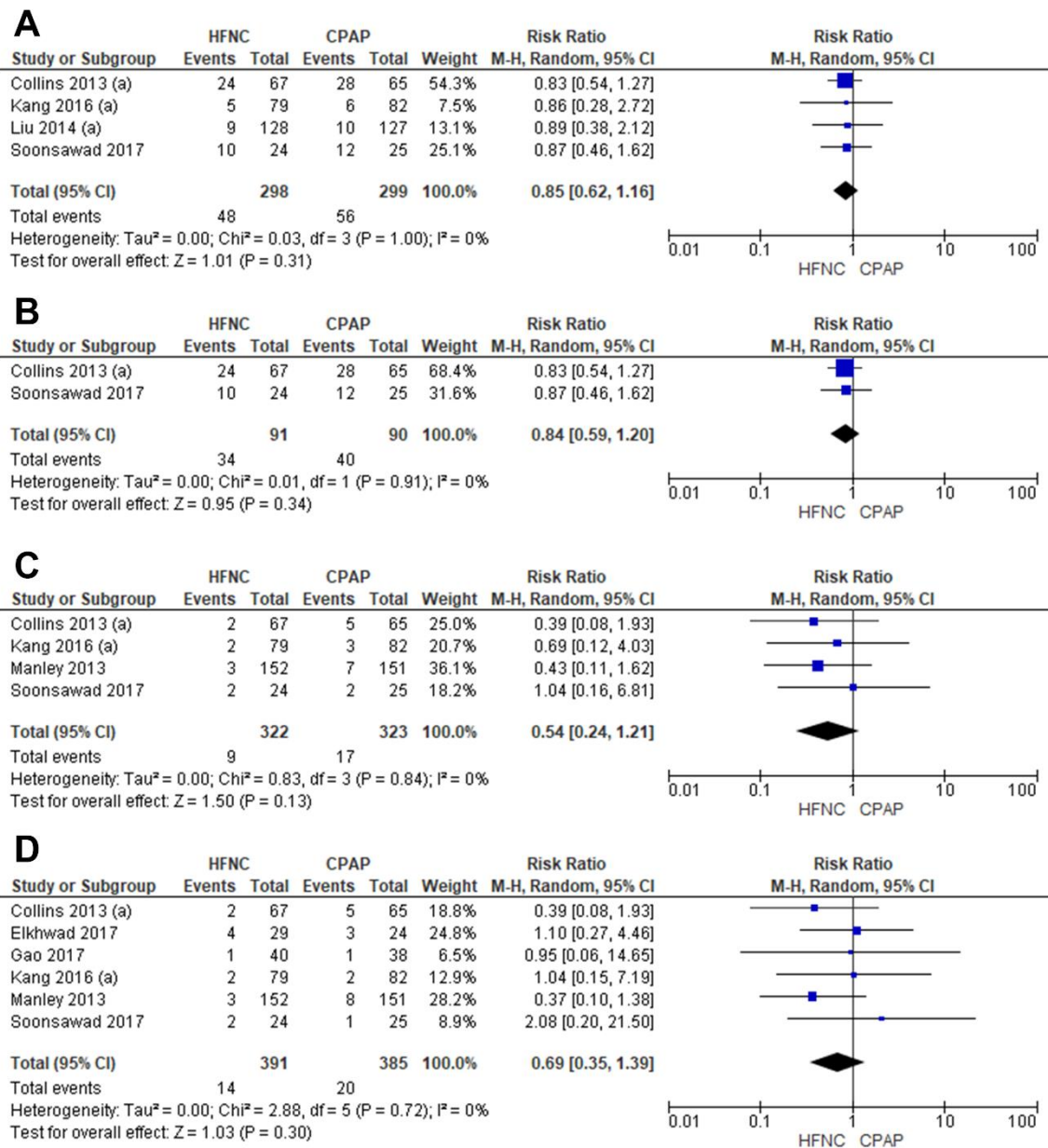
6.4 FIGURAS SUPLEMENTARES PARA PUBLICAÇÃO

Supplementary Figure 3. Forest plot of reintubation rate in neonates



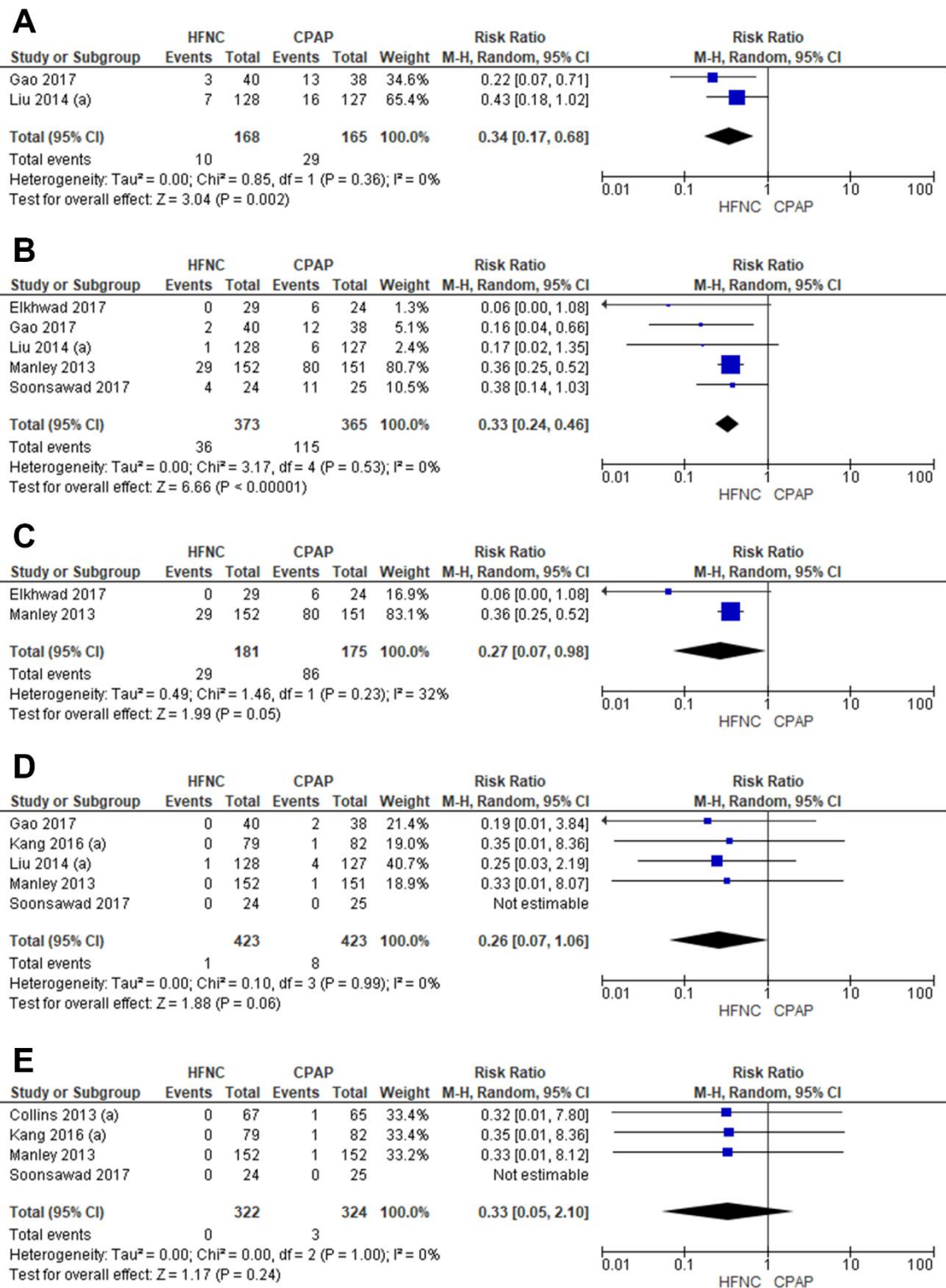
A- Time window of up to 5 days of analysis; B- time window of 7 days of analysis.

Supplementary Figure 4. Forest Plot of systemic outcomes of the use of HFNC versus CPAP in neonates



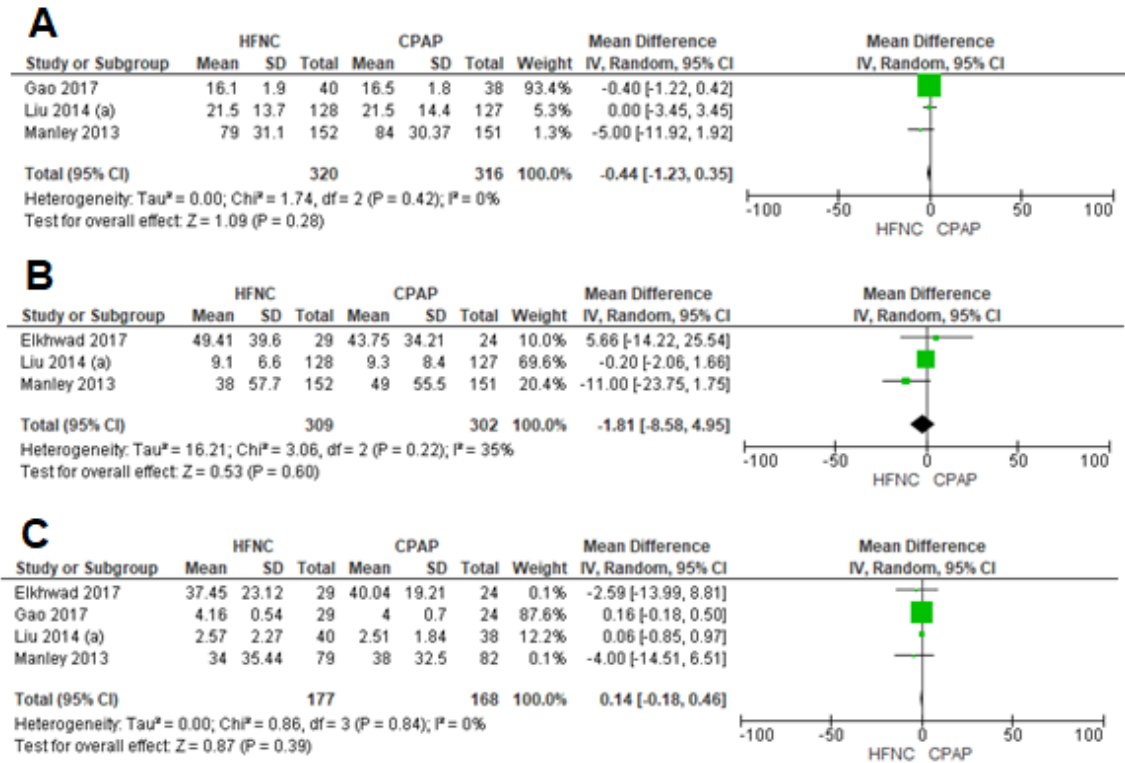
A- Bronchopulmonary dysplasia (without definition); B- Bronchopulmonary dysplasia (with definition); C - Necrotizing enterocolitis; D- Cerebral dysfunctions.

Supplementary Figure 5. Forest plot of adverse outcomes of HFNC versus CPAP in neonates



A- Abdominal distension; B - Nasal injuries in neonates; C- Nasal injuries in premature infants;
D- Pneumothorax in neonates; E- Pneumothorax in premature infants;

Supplementary Figure 6. Forest plot of hospital stay (A), duration of oxygen therapy (B) and duration of total respiratory support (C) of neonates with the use of HFNC or CPAP



HFNC- High flow nasal cannula CPAP- Continuous Positive Airway Pressure.

6.5 CHECK LIST PRIMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	29
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	30-31
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	32
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	32
METHODS			

Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	32
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	33
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	33-34
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	53-58
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	33
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	34
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	34
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	34
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	35
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	35

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	35
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	35
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	35,51, 58-64
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	52-54
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	36,37
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	55,69-72
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	37-39

Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	68
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	39
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	41
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	42
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Not funding

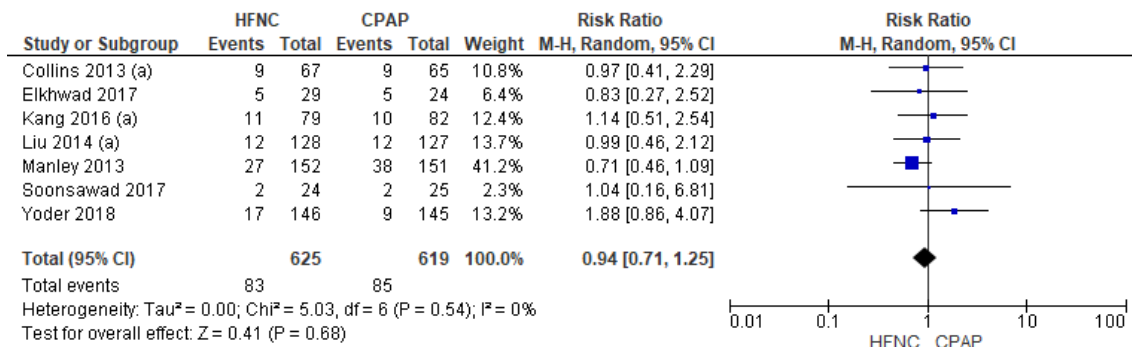
From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

7 ANÁLISES

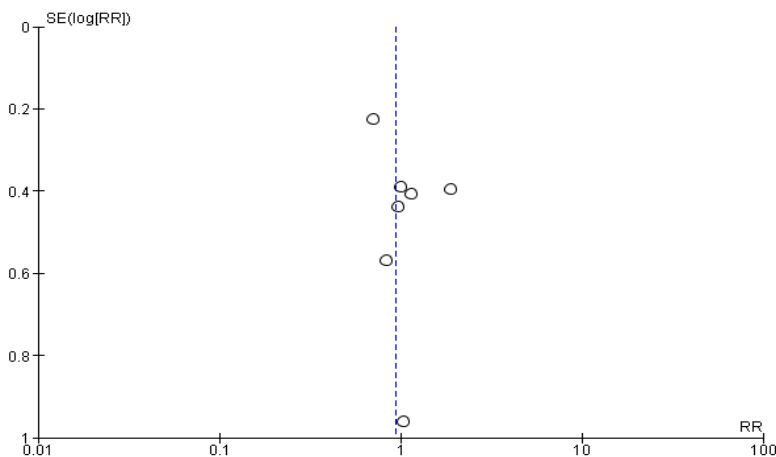
7.1 DESFECHO PRINCIPAL:

7.1.1 Análises da taxa de reintubação do neonato que utilizou o CNAF versus o CPAP

7.1.1.1 Metanálise



7.1.1.2 Análises de viés de publicação



Egger's regression intercept

Intercept	1,08317
Standard error	0,88588
95% lower limit (2-tailed)	-1,19405
95% upper limit (2-tailed)	3,36040
t-value	1,22271
df	5,00000
P-value (1-tailed)	0,13796
P-value (2-tailed)	0,27592

Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q)	-1,00000
------------------------------------	----------

Kendall's tau without continuity correction

Tau	-0,04762
z-value for tau	0,15019
P-value (1-tailed)	0,44031
P-value (2-tailed)	0,88062

Kendall's tau with continuity correction

Tau	0,00000
z-value for tau	0,00000
P-value (1-tailed)	0,50000
P-value (2-tailed)	1,00000

Classic fail-safe N

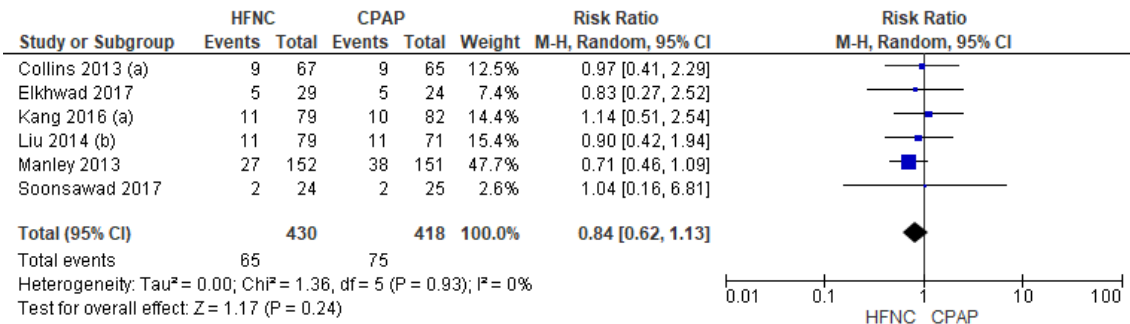
Z-value for observed studies	0,28686
P-value for observed studies	0,77422
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	7,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	0,00000

Orwin's fail-safe N

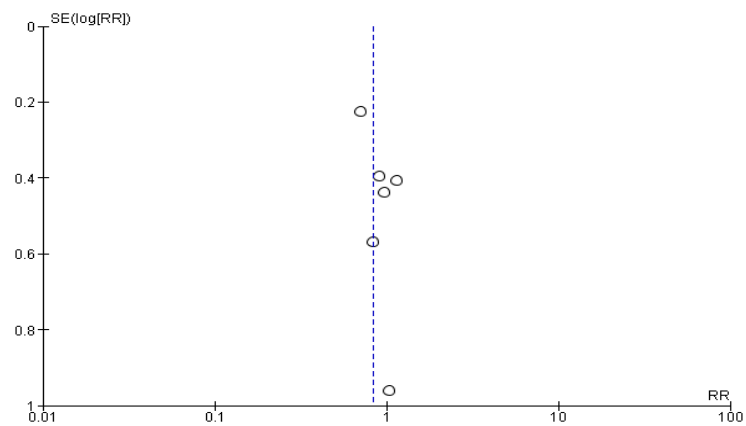
Risk ratio in observed studies	0,98211
Criterion for a 'trivial' risk ratio	1,00000
Mean risk ratio in missing studies	1,00000
Criterion must fall between other values	

7.1.2 Análises da taxa de reintubação da população pré-termo que utilizou o CNAF versus o CPAP

7.1.2.1 Metanálise



7.1.2.2 Análises de viés de publicação



Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q) 5,00000

Kendall's tau without continuity correction

Tau 0,33333
z-value for tau 0,93934
P-value (1-tailed) 0,17378
P-value (2-tailed) 0,34756

Kendall's tau with continuity correction

Tau 0,26667
z-value for tau 0,75147
P-value (1-tailed) 0,22619
P-value (2-tailed) 0,45237

Classic fail-safe N

Z-value for observed studies	-0,76750
P-value for observed studies	0,44278
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	6,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	0,00000

Orwin's fail-safe N

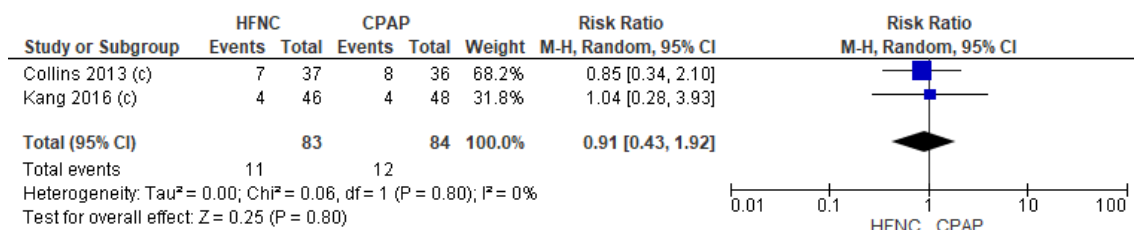
Risk ratio in observed studies	0,83669
Criterion for a 'trivial' risk ratio	1,00000
Mean risk ratio in missing studies	1,00000
Criterion must fall between other values	

Egger's regression intercept

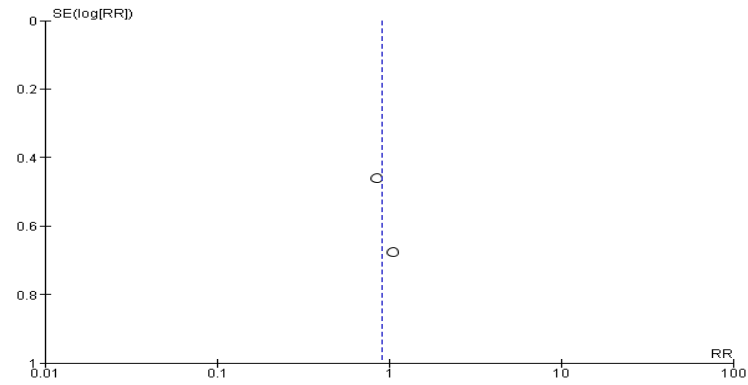
Intercept	0,72213
Standard error	0,44380
95% lower limit (2-tailed)	-0,51006
95% upper limit (2-tailed)	1,95431
t-value	1,62715
df	4,00000
P-value (1-tailed)	0,08952
P-value (2-tailed)	0,17903

7.1.3 Análise da taxa de reintubação dos prematuros acima de 28 semanas de idade gestacional

7.1.3.1 Metanálise

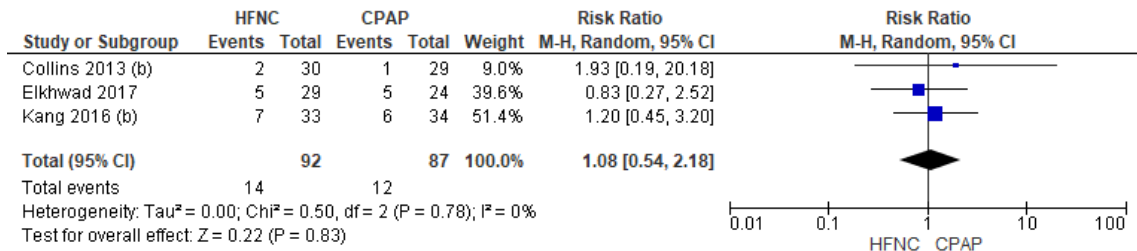


7.1.3.2 Análise de viés de publicação

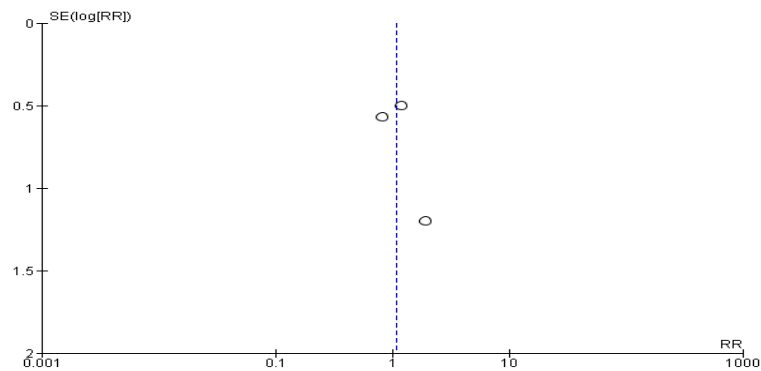


7.1.4 Análise da taxa de reintubação com o prematuro com menos de 28 semanas de idade gestacional

7.1.4.1 Metanálise



7.1.4.2 Análises de viés de publicação



Egger's regression intercept

Intercept	-2.12151
Standard error	1.07199
95% lower limit (2-tailed)	-15.74248
95% upper limit (2-tailed)	11.49945
t-value	1.97904
df	1.00000
P-value (1-tailed)	0.14893
P-value (2-tailed)	0.29786

Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q) -1,00000

Kendall's tau without continuity correction

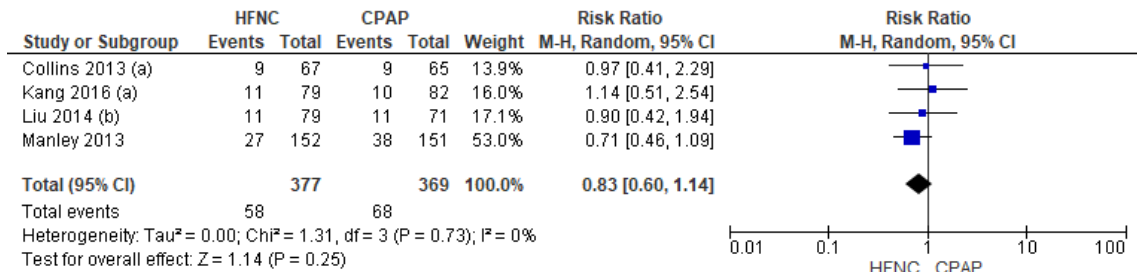
Tau -0,33333
 z-value for tau 0,52223
 P-value (1-tailed) 0,30075
 P-value (2-tailed) 0,60151

Kendall's tau with continuity correction

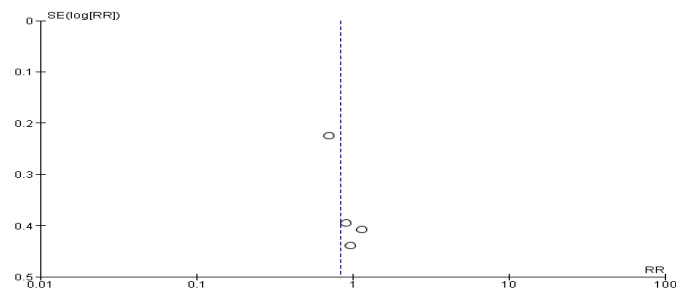
Tau 0,00000
 z-value for tau 0,00000
 P-value (1-tailed) 0,50000
 P-value (2-tailed) 1,00000

7.1.5 Análise dos estudos que compararam prematuros com 7 dias de análise de extubação no desfecho taxa de reintubação utilizando o CNAF versus CPAP

7.1.5.1 Metanálise



7.1.5.2 Análises de viés de publicação



Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q)	4,00000
------------------------------------	---------

Kendall's tau without continuity correction

Tau	0,66667
z-value for tau	1,35873
P-value (1-tailed)	0,08712
P-value (2-tailed)	0,17423

Kendall's tau with continuity correction

Tau	0,50000
z-value for tau	1,01905
P-value (1-tailed)	0,15409
P-value (2-tailed)	0,30818

Egger's regression intercept

Intercept	1,60700
Standard error	0,68399
95% lower limit (2-tailed)	-1,33596
95% upper limit (2-tailed)	4,54996
t-value	2,34946
df	2,00000
P-value (1-tailed)	0,07162
P-value (2-tailed)	0,14324

Classic fail-safe N

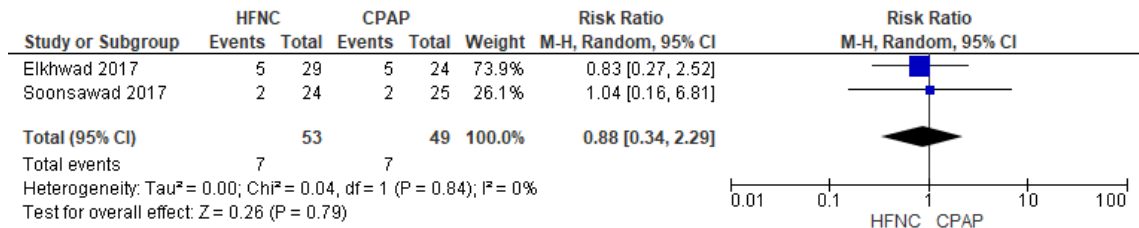
Z-value for observed studies	-0,80057
P-value for observed studies	0,42338
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	4,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	0,00000

Orwin's fail-safe N

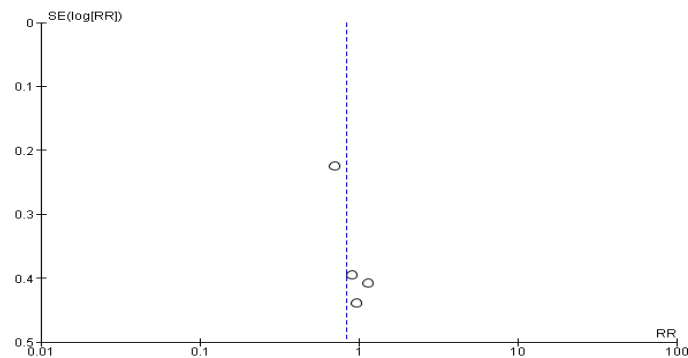
Risk ratio in observed studies	0,83124
Criterion for a 'trivial' risk ratio	1,00000
Mean risk ratio in missing studies	1,00000
Criterion must fall between other values	

7.1.6 Análise dos estudos que compararam prematuros com até 5 dias de análise de extubação no desfecho taxa de reintubação utilizando o CNAF versus CPAP

7.1.6.1 Metanálise

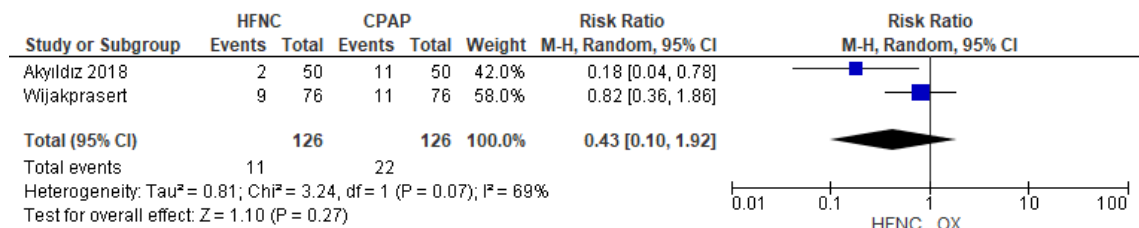


7.1.6.2 Análise de viés de publicação

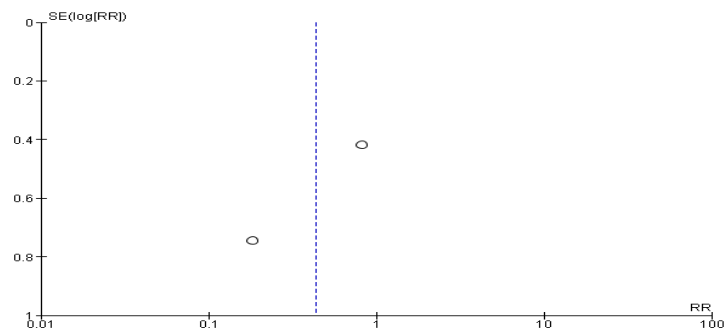


7.1.7 Análise da taxa de reintubação da população pediátrica que utilizou o CNAF versus o CPAP

7.1.7.1 Metanálise



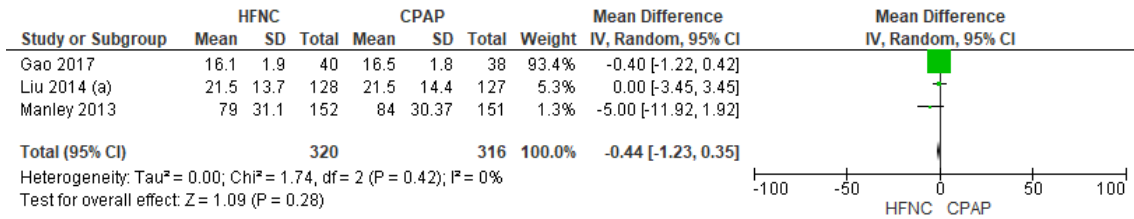
7.1.7.2 Análise de viés de publicação



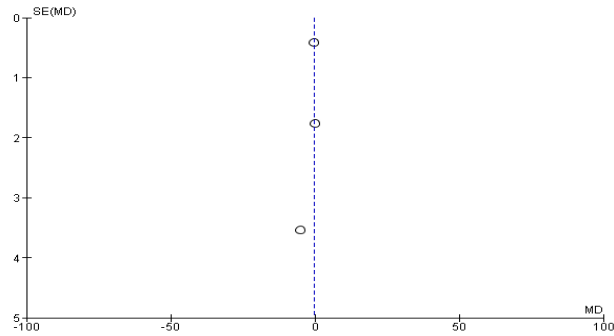
7.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

7.2.1 Análises do tempo de internação hospitalar de crianças neonatais que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação

7.2.1.1 Metanálise



7.2.1.2 Análises de viés de publicação



Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q) 1,00000

Kendall's tau without continuity correction

Tau 0,33333
 z-value for tau 0,52223
 P-value (1-tailed) 0,30075
 P-value (2-tailed) 0,60151

Kendall's tau with continuity correction

Tau 0,00000
 z-value for tau 0,00000
 P-value (1-tailed) 0,50000
 P-value (2-tailed) 1,00000

Egger's regression intercept

Intercept -0,88258
 Standard error 2,27667
 95% lower limit (2-tailed) -29,81041
 95% upper limit (2-tailed) 28,04525
 t-value 0,38766
 df 1,00000
 P-value (1-tailed) 0,38228
 P-value (2-tailed) 0,76456

Classic fail-safe N

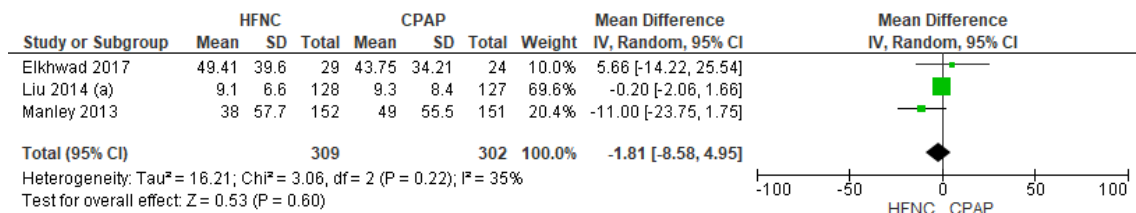
Z-value for observed studies	-1,36476
P-value for observed studies	0,17233
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	3,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	0,00000

Orwin's fail-safe N

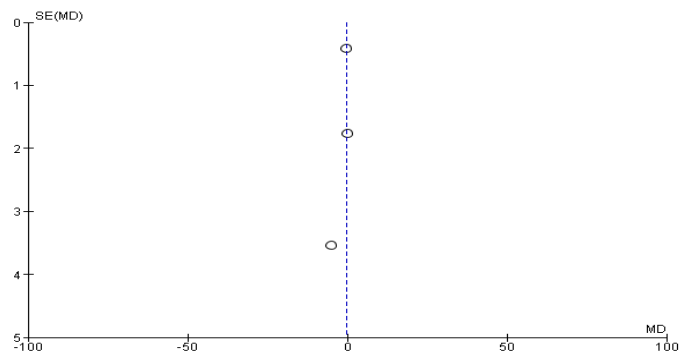
Std diff in means in observed studies	-0,10379
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

7.2.2 Análises duração da oxigenoterapia de neonatais que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação

7.2.2.1 Metanálise



7.2.2.2 Análises de viés de publicação



Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q)	3,00000
------------------------------------	---------

Kendall's tau without continuity correction

Tau	1,00000
z-value for tau	1,56670
P-value (1-tailed)	0,05859
P-value (2-tailed)	0,11719

Kendall's tau with continuity correction

Tau	0,66667
z-value for tau	1,04447
P-value (1-tailed)	0,14813
P-value (2-tailed)	0,29627

Egger's regression intercept

Intercept	1,89482
Standard error	1,61133
95% lower limit (2-tailed)	-18,57910
95% upper limit (2-tailed)	22,36873
t-value	1,17593
df	1,00000
P-value (1-tailed)	0,22432
P-value (2-tailed)	0,44864

Classic fail-safe N

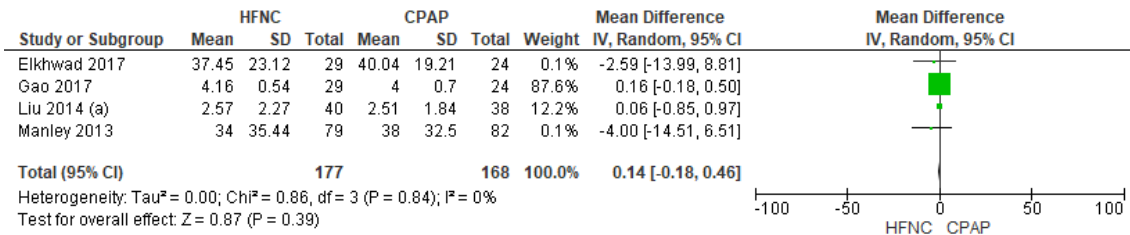
Z-value for observed studies	-0,77808
P-value for observed studies	0,43652
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	3,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	0,00000

Orwin's fail-safe N

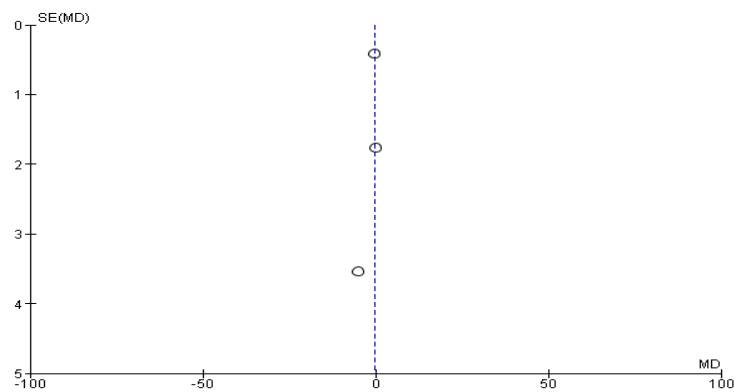
Std diff in means in observed studies	-0,09416
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

7.2.3 Análises da duração do suporte respiratório total após a extubação de neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação

7.2.3.1 Metanálise



7.2.3.2 Análises de viés de publicação



Egger's regression intercept

Intercept	0,95022
Standard error	1,52124
95% lower limit (2-tailed)	-5,59517
95% upper limit (2-tailed)	7,49561
t-value	0,62463
df	2,00000
P-value (1-tailed)	0,29799
P-value (2-tailed)	0,59597

Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q)	2,00000
------------------------------------	---------

Kendall's tau without continuity correction

Tau	0,33333
z-value for tau	0,67937
P-value (1-tailed)	0,24845
P-value (2-tailed)	0,49691

Kendall's tau with continuity correction

Tau	0,16667
z-value for tau	0,33968
P-value (1-tailed)	0,36705
P-value (2-tailed)	0,73410

Classic fail-safe N

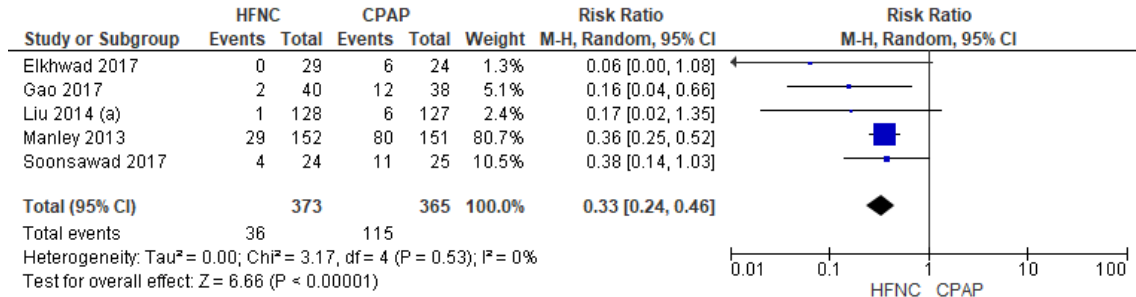
Z-value for observed studies	-0,04969
P-value for observed studies	0,96037
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	4,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	0,00000

Orwin's fail-safe N

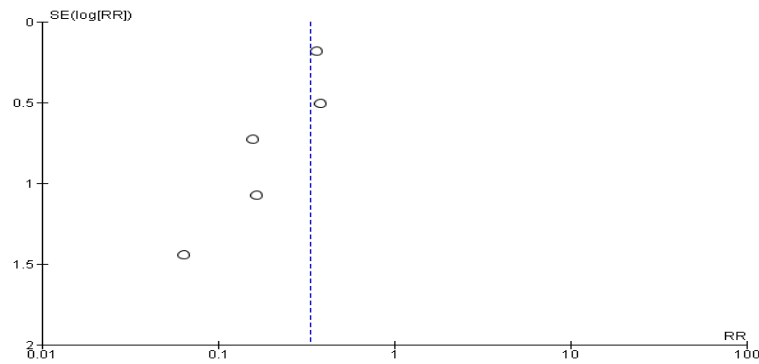
Std diff in means in observed studies	-0,02133
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

7.2.4 Análises das taxas lesão nasal em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação

7.2.4.1 Metanálise



7.2.4.2 Análises de viés de publicação



Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q) -4,00000

Kendall's tau without continuity correction

Tau -0,40000
 z-value for tau 0,97980
 P-value (1-tailed) 0,16359
 P-value (2-tailed) 0,32719

Kendall's tau with continuity correction

Tau -0,30000
 z-value for tau 0,73485
 P-value (1-tailed) 0,23122
 P-value (2-tailed) 0,46243

Egger's regression intercept

Intercept -1,27408
 Standard error 0,92683
 95% lower limit (2-tailed) -4,22368
 95% upper limit (2-tailed) 1,67552
 t-value 1,37466
 df 3,00000
 P-value (1-tailed) 0,13146
 P-value (2-tailed) 0,26292

Classic fail-safe N

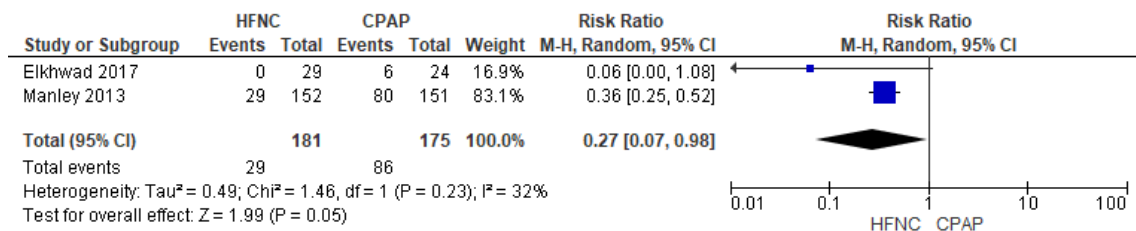
Z-value for observed studies	-7,84805
P-value for observed studies	0,00000
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	5,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	76,00000

Orwin's fail-safe N

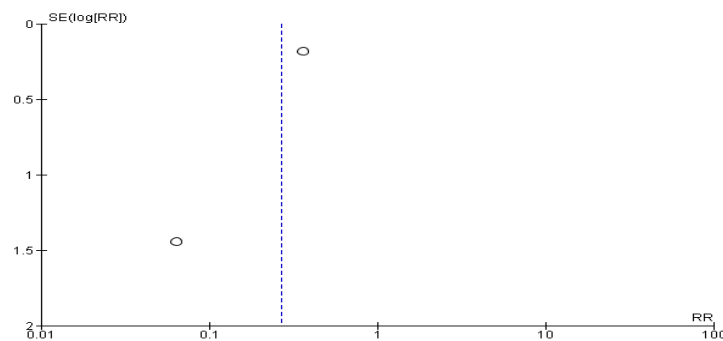
Risk ratio in observed studies	0,29121
Criterion for a 'trivial' risk ratio	1,00000
Mean risk ratio in missing studies	1,00000
Criterion must fall between other values	

7.2.5 Análises do total de lesões nasais prematuros que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação

7.2.5.1 Metanálise

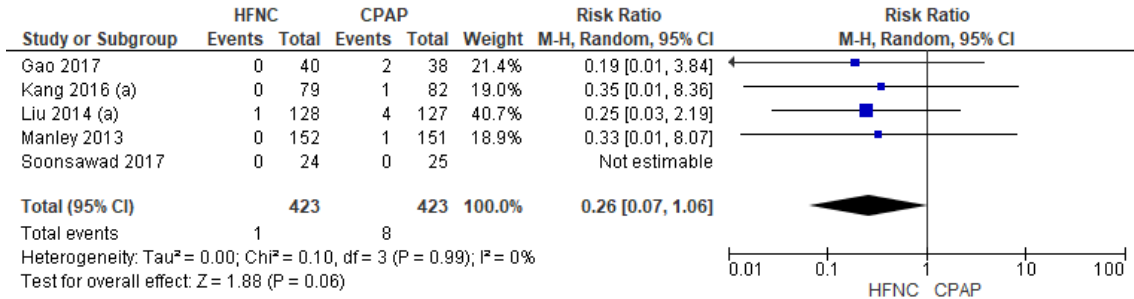


7.2.5.2 Análise de viés de publicação

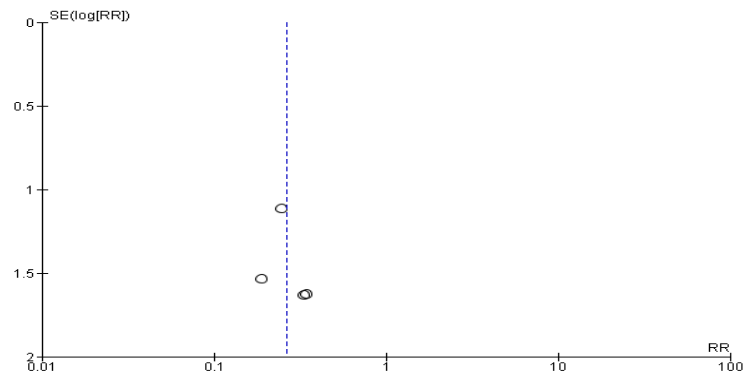


7.2.6 Análises do total de pneumotórax em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação

7.2.6.1 Metanálise



7.2.6.2 Análises de viés de publicação



Classic fail-safe N

Z-value for observed studies	-1,20839
P-value for observed studies	0,22690
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	6,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	0,00000

Orwin's fail-safe N

Risk ratio in observed studies	0,97651
Criterion for a 'trivial' risk ratio	1,00000
Mean risk ratio in missing studies	1,00000
Criterion must fall between other values	

Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q)	-1,00000
------------------------------------	----------

Kendall's tau without continuity correction

Tau	-0,06667
z-value for tau	0,18787
P-value (1-tailed)	0,42549
P-value (2-tailed)	0,85098

Kendall's tau with continuity correction

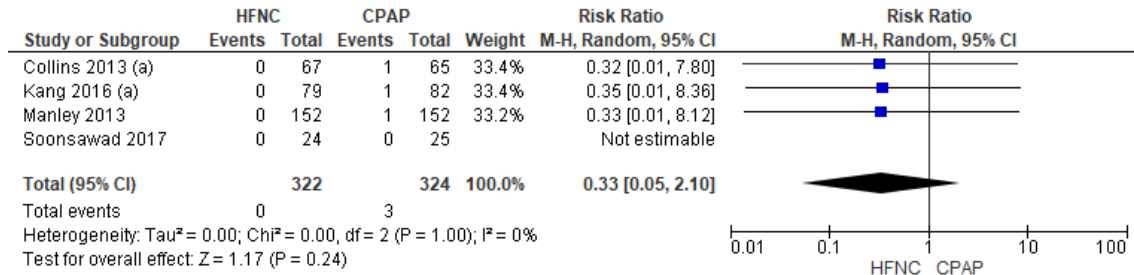
Tau	0,00000
z-value for tau	0,00000
P-value (1-tailed)	0,50000
P-value (2-tailed)	1,00000

Egger's regression intercept

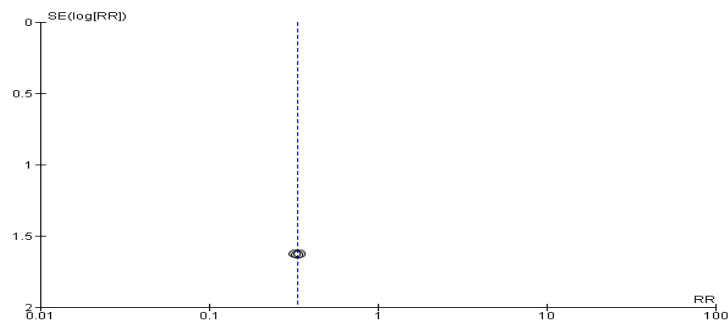
Intercept	-1,89157
Standard error	0,83151
95% lower limit (2-tailed)	-4,20022
95% upper limit (2-tailed)	0,41708
t-value	2,27485
df	4,00000
P-value (1-tailed)	0,04263
P-value (2-tailed)	0,08527

7.2.7 Análises do total de pneumotórax em prematuro que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação

7.2.7.1 Metanálise



7.2.7.2 Analises de viés de publicação



Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q) 0,00000

Kendall's tau without continuity correction

Tau 0,00000
 z-value for tau 0,00000
 P-value (1-tailed) 0,50000
 P-value (2-tailed) 1,00000

Kendall's tau with continuity correction

Tau 0,00000
 z-value for tau 0,00000
 P-value (1-tailed) 0,50000
 P-value (2-tailed) 1,00000

Egger's regression intercept

Intercept	-1,64495
Standard error	0,82988
95% lower limit (2-tailed)	-5,21565
95% upper limit (2-tailed)	1,92576
t-value	1,98214
df	2,00000
P-value (1-tailed)	0,09298
P-value (2-tailed)	0,18596

Classic fail-safe N

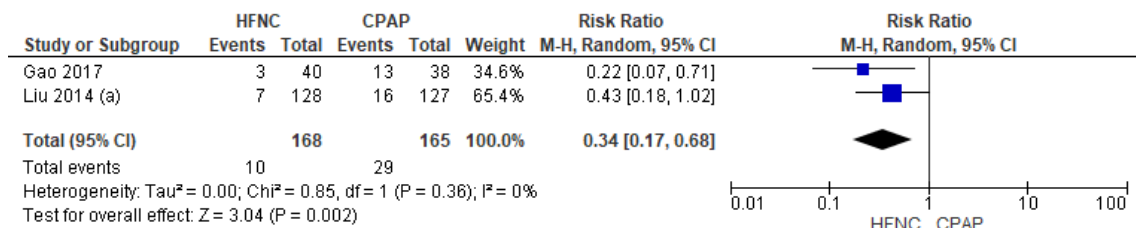
Z-value for observed studies	-1,77169
P-value for observed studies	0,07645
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	4,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	0,00000

Orwin's fail-safe N

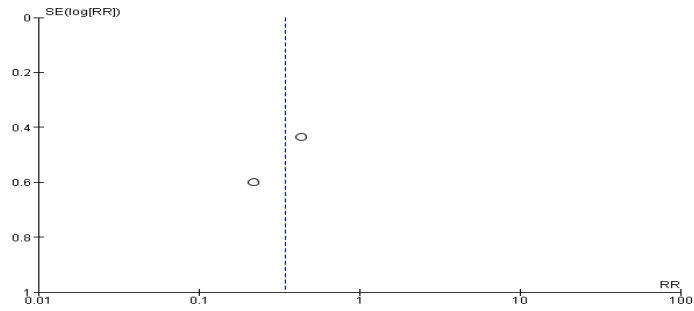
Risk ratio in observed studies	0,66328
Criterion for a 'trivial' risk ratio	1,00000
Mean risk ratio in missing studies	1,00000
Criterion must fall between other values	

7.2.8 Análises do total de distensão abdominal em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação

7.2.8.1 Metanálise

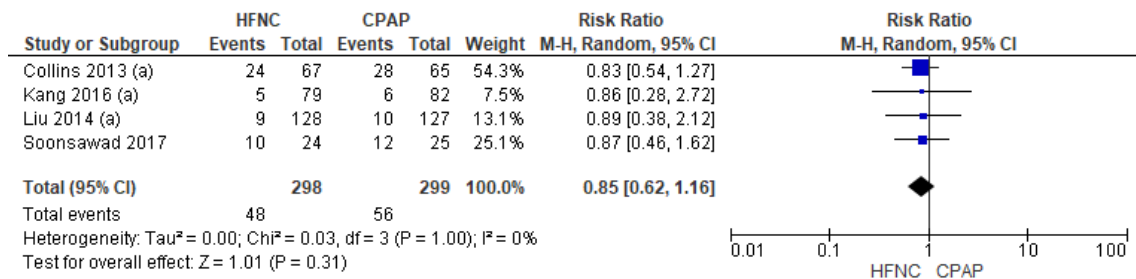


7.2.8.2 Análise de viés de publicação

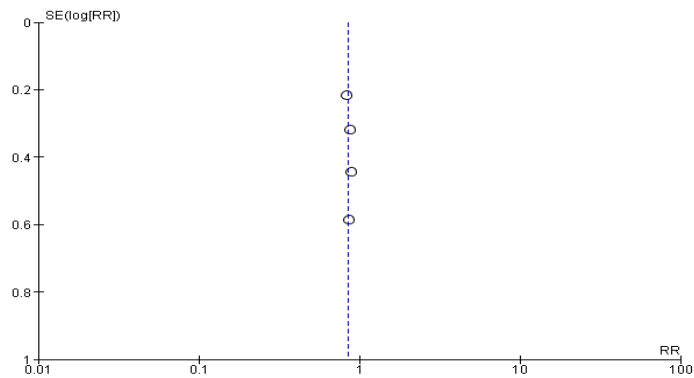


7.2.9 Análises do total de displasia broncopulmonar em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação

7.2.9.1 Metanálise



7.2.9.2 Análises de viés de publicação



Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q)	4,00000
------------------------------------	---------

Kendall's tau without continuity correction

Tau	0,66667
z-value for tau	1,35873
P-value (1-tailed)	0,08712
P-value (2-tailed)	0,17423

Kendall's tau with continuity correction

Tau	0,50000
z-value for tau	1,01905
P-value (1-tailed)	0,15409
P-value (2-tailed)	0,30818

Egger's regression intercept

Intercept	0,11730
Standard error	0,09252
95% lower limit (2-tailed)	-0,28080
95% upper limit (2-tailed)	0,51539
t-value	1,26775
df	2,00000
P-value (1-tailed)	0,16625
P-value (2-tailed)	0,33250

Classic fail-safe N

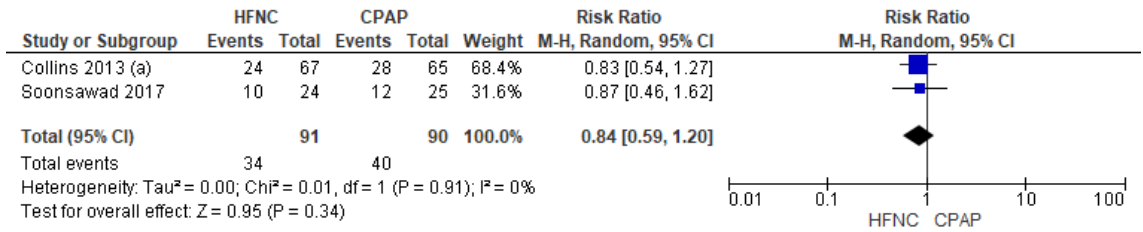
Z-value for observed studies	-0,95547
P-value for observed studies	0,33934
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	4,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	0,00000

Orwin's fail-safe N

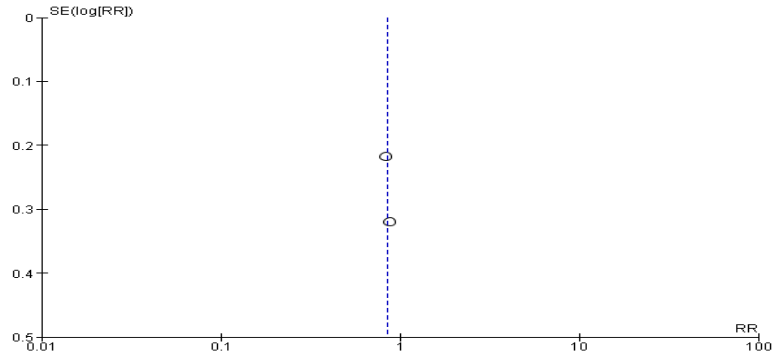
Risk ratio in observed studies	0,84398
Criterion for a 'trivial' risk ratio	1,00000
Mean risk ratio in missing studies	1,00000
Criterion must fall between other values	

7.2.10 Análise do total de displasia broncopulmonar (com definição) que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação

7.2.10.1 *Metanálise*

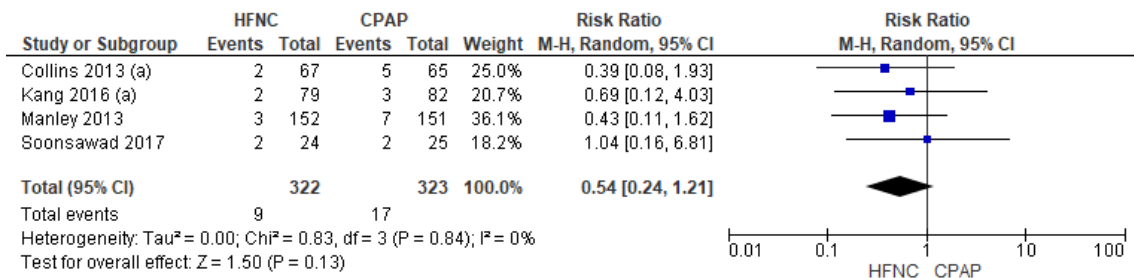


7.2.10.2 *Análise de viés de publicação*

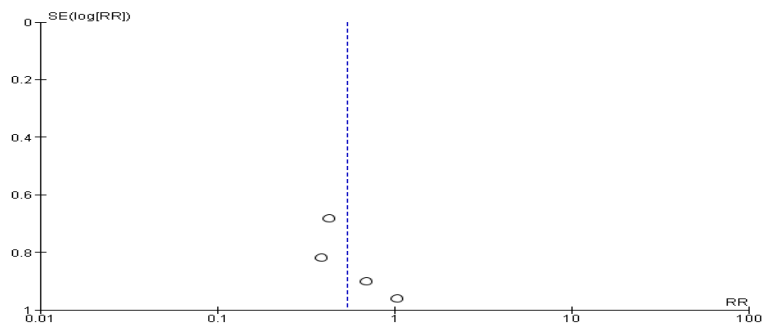


7.2.11 **Análise do total de enterocolite necrosante em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação**

7.2.11.1 *Metanálise*



7.2.11.2 *Analises de viés de publicação*



Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q)	4,00000
-----------------------------	---------

Kendall's tau without continuity correction

Tau	0,66667
z-value for tau	1,35873
P-value (1-tailed)	0,08712
P-value (2-tailed)	0,17423

Kendall's tau with continuity correction

Tau	0,50000
z-value for tau	1,01905
P-value (1-tailed)	0,15409
P-value (2-tailed)	0,30818

Egger's regression intercept

Intercept	2,87854
Standard error	1,79328
95% lower limit (2-tailed)	-4,83733
95% upper limit (2-tailed)	10,59441
t-value	1,60518
df	2,00000
P-value (1-tailed)	0,12484
P-value (2-tailed)	0,24967

Classic fail-safe N

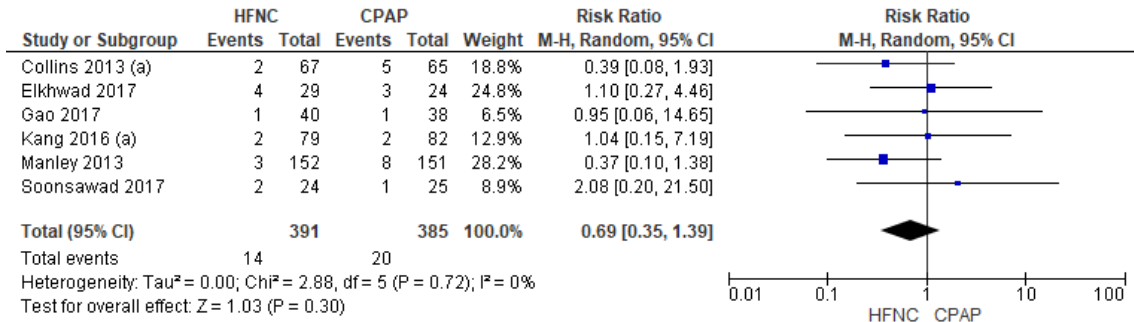
Z-value for observed studies	-1,35232
P-value for observed studies	0,17627
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	4,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	0,00000

Orwin's fail-safe N

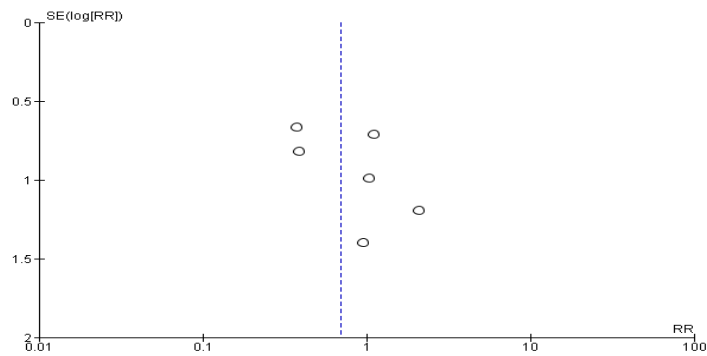
Risk ratio in observed studies	0,55809
Criterion for a 'trivial' risk ratio	1,00000
Mean risk ratio in missing studies	1,00000
Criterion must fall between other values	

7.2.12 Análise do total de disfunções cerebrais em neonatos que utilizaram o CNAF versus o CPAP após a extubação

7.2.12.1 Metanálise



7.2.12.2 Análises de viés de publicação



Egger's regression intercept

Intercept	1.32080
Standard error	1.17136
95% lower limit (2-tailed)	-1.93141
95% upper limit (2-tailed)	4.57300
t-value	1.12758
df	4.00000
P-value (1-tailed)	0.16128
P-value (2-tailed)	0.32255

Begg and Mazumdar rank correlation

Kendall's S statistic (P-Q)	7,00000
------------------------------------	---------

Kendall's tau without continuity correction

Tau	0,46667
z-value for tau	1,31507
P-value (1-tailed)	0,09424
P-value (2-tailed)	0,18849

Kendall's tau with continuity correction

Tau	0,40000
z-value for tau	1,12720
P-value (1-tailed)	0,12983
P-value (2-tailed)	0,25966

Classic fail-safe N

Z-value for observed studies	-0,61957
P-value for observed studies	0,53554
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	6,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	0,00000

Orwin's fail-safe N

Risk ratio in observed studies	0,73466
Criterion for a 'trivial' risk ratio	1,00000
Mean risk ratio in missing studies	1,00000
Criterion must fall between other values	

8 CONCLUSÃO

Comparado ao TP, a taxa de reintubação não foi diferente do CNAF tanto nos pacientes neonatais como nos pediátricos. Ademais, na população neonatal a utilização do CNAF es-

teve relacionada com um menor risco de lesão nasal e de distensão abdominal quando comparadas com o CPAP. A escassez de artigos incluídos na população pediátrica impossibilitou outras análises relativa à efetividade e segurança nesta população. Ainda, os estudos incluídos nesta revisão apresentam alto risco de viés quanto ao cegamento dos avaliadores dos desfechos o qual pode influenciar os resultados aqui apresentados.

O resultado desta revisão sistemática evidencia a necessidade de ensaios clínicos em ambas as populações sobre o tema, com avaliações metodológicas rigorosas, agregando escalas de avaliações validadas e estratificando a população neonatal e pediátrica. Desta maneira os resultados serão mais fidedignos à prática clínica, e avançaremos no conhecimento científico acerca dos melhores suportes respiratórios após a extubação.

REFERÊNCIAS

- ABU-SULTANEH, S.; MASTROPIETRO, C. W. Weaning and Extubation Readiness Assessment in Pediatric Patients. **Pediatric Critical Care**. p. 43-62, 2019.
- ALTIMIER L.; PHILLIPS R. Neuroprotective Care of Extremely Preterm Infants in the First 72 Hours After Birth. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v.30, n.4, p. 563–583, 2018.
- AKYILDIZ, B. et al. Comparison between high-flow nasal oxygen cannula and conventional oxygen therapy after extubation in pediatric intensive care unit. **Turkish Journal of Pediatrics**, v. 60, n. 2, 2018.
- ASENJO, C. A.; PINTO, R. A. Características anátomo-funcional del aparato respiratorio durante la infancia. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 28, n. 1, p. 7-19, 2017.
- BAUDIN, F.; POUYAU, R. High-Flow Nasal Cannula in the Pediatric ICU: Popular or Efficient? **Respiratory care**. v. 62, n 8., 2017.
- BLANCO, J. B.; ESQUINAS, A. M. Ventilação mecânica não invasiva após o desmame bem-sucedido: onde estão os limites da máscara Venturi? **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 68, n. 1, p. 110-111, 2017.
- BLACKWOOD, B. et al. Role responsibilities in mechanical ventilation and weaning in pediatric intensive care units: a national survey. **American Journal of Critical Care**, v. 22, n. 3, p. 189-197, 2013.
- Brasil, Ministério da Saúde (MS), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, & Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos e randomizados. 2012.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014
- BONORA, J. P. et al. Post-extubation non-invasive ventilation in the pediatric intensive care unit: a multicenter study. **Arch Argent Pediatr**, v.116, n.5, p 333-339, 2018.
- CAMPBELL, D. M. et al. Nasal continuous positive airway pressure from high flow cannula versus infant flow for preterm infants. **Journal of Perinatology**, v. 26, n. 9, p. 546, 2006.
- CARVALHO, W. B, Coordenador. Evidências da Aplicação da VNIPP em Neonatologia. In: Ventilação Não Invasiva com Pressão Positiva em Neonatologia. AMIB - Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2009.
- COLLETI, J. J. et al. High-flow nasal cannula as a post-extubation respiratory support strategy in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. **J Pediatr**, v.15, n.19, 2020.
- CHAKRAVARTHY KONDA, K. et al. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for the Facilitation of Extubation in Preterm

Neonates with Respiratory Distress. **Iranian Journal of Neonatology IJN**, v. 9, n. 2, p. 14-20, 2018.

CHAWLA, S. et al. Markers of successful extubation in extremely preterm infants, and morbidity after failed extubation. **The Journal of pediatrics**, v. 189, n. 2, p 113-119, 2017.

DE CARVALHO, A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Revista Diagnóstico e Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38-44, 2013.

DUVAL S.; TWEEDIE R. A nonparametric “trim and fill” method of accounting for publication bias in meta-analysis. **Journal of the american statistical association**, v. 95, n. 449, p. 89-98, 2000.

DRES, M.; DEMOULE, A. O que todo intensivista deve saber sobre oxigenoterapia nasal de alto fluxo em pacientes críticos. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 29, n. 4, p. 399-403, 2017.

DYSART, K. C. Physiologic basis for nasal continuous positive airway pressure, heated and humidified high-flow nasal cannula, and nasal ventilation. **Clinics in perinatology**, v. 43, n. 4, p. 621-631, 2016.

DYSART, K. et al. Research in high flow therapy: mechanisms of action. **Respiratory medicine**, v. 103, n. 10, p. 1400-1405, 2009.

FARID-KAPADIA M. et al. Do systematic reviews on pediatric topics need special methodological considerations? **BMC Pediatr**, v.17, n. 1, p. 1-11, 2017.

FERGUSON, K. N. et al. Interventions to improve rates of successful extubation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. **JAMA pediatrics**, v. 171, n. 2, p. 165-174, 2017.

FLEEMAN, N. et al. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula for Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. **International journal of technology assessment in health care**, p. 1-9, 2019.

GUPTA, S.; DONN, S. M. Continuous positive airway pressure: to bubble or not to bubble?. **Clinics in perinatology**. v.43, n. 4, p. 647-659, 2016.

HAMMER, J.; EBER, E. The peculiarities of infant respiratory physiology. **Paediatric Pulmonary Function Testing**. Karger Publishers, p. 2-7, 2005.

HARLESS, J.; RAMAIAH, R.; BHANANKER, S. M. Pediatric airway management. **International journal of critical illness and injury science**, v. 4, n. 1, p. 65, 2014.

HERNANDEZ G. et al. Effect of Postextubation High-FlowNasal Cannula’s Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients A Randomized Clinical Trial. **JAMA**. v. 315, n. 13, p. 1354- 1361, 2016.

HERSHENSON, M. B. et al. Changes in the Contribution of the Rib Cage to Tidal Breathing during Infancy. **American Review of Respiratory Disease**. V. 141, n. 4, p. 922–925, 1990.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN S. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. **The Cochrane Collaboration**, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.

HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ: British Medical Journal**. v. 327, n. 7414, p. 557, 2003.

HIREMATH, G. M.; MUKHOPADHYAY, K.; NARANG, A. Clinical risk factors associated with extubation failure in ventilated neonates. **Indian pediatrics**, v.46,n.10, p 887-890, 2009.

HONG, H. et al. High-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory support in preterm infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, p. 1-8, 2019.

HOSHEH, O.; EDWARDS, C. T.; RAMNARAYAN HOSHEH, O.; EDWARDS, C. T.; RAMNARAYAN, P. A nationwide survey on the use of heated humidified high flow oxygen therapy on the paediatric wards in the UK: current practice and research priorities. **BMC pediatrics**, v. 20, n.1, p. 1-9, 2020.

HOUGH, Judith L. et al. Nasal high flow in preterm infants: A dose-finding study. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 3, p. 616-623, 2020.

JABER, L., et al. The intensive care medicine research agenda for airways, invasive and noninvasive mechanical ventilation. **Intensive Care Med**. v. 43, v. 9, p 1352–1365, 2017.

KWON, Ji-Won. High-flow nasal cannula oxygen therapy in children: a clinical review. **Clinical and Experimental Pediatrics**, v. 63, n. 1, p. 3-7, 2020.

INOUE, S. et al. A pediatric case developing critical abdominal distension caused by a combination of humidified high-flow nasal cannula oxygen therapy and nasal airway. **JA Clinical Reports**, v. 4, n. 1, p. 4, 2018.

ISAYAMA T.; CHAI-ADISAKSOPHA C.; MCDONALD S. D. Noninvasive ventilation with vs without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Pediatr**, v. 169, p. 731-739, 2015.

ITAGAKI, Taiga et al. Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in pediatric subjects after cardiac surgery. **Respiratory care**, v. 64, n. 1, p. 10-16, 2019.

HAMMER J.; EBER E. (Ed.) **Paediatric pulmonary function testing**. Paediatric Pulmonary Function Testing. Prog Respir Res. Basel, Karger, v. 33, p. 2–7, 2005.

LOH, L. E.; CHAN, Y. H.; CHAN, I. Noninvasive ventilation in children: a review. **Jornal de pediatria**, v. 83, n. 2, p. 91-99, 2007.

MAGGIORE, S. M., et al. Ventilatory support after extubation in critically ill patients. **Lancet Respir Med**, v. 6, p. 948–62, 2018.

MASCLANS, J. R.; PÉREZ-TERÁN, P.; ROCA, O. Papel de la oxigenoterapia de alto flujo en la insuficiencia respiratoria aguda. **Medicina Intensiva**, v. 39, n. 8, p. 505-515, 2015.

MAYFIELD, S. et al. High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2014.

MIKALSEN, I. B.; DAVIS, P.; ØYMAR, K. High flow nasal cannula in children: a literature review. **Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine**, v. 24, n. 1, p. 93, 2016.

MILÉSI, C. et al. High-flow nasal cannula: recommendations for daily practice in pediatrics. **Annals of intensive care**, v. 4, n. 1, p. 29, 2014.

MOHER, D. et al.: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) **Systematic Reviews**, v. 4, n. 1, 2015.

MOLLER W. et al. Nasal high flow reduces dead space. **J Appl Physiol**, v, 122, p. 191–97, 2017.

MULLASSERY, D.; SMITH, N. P. Lung development. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 24, n. 4, p. 152–155, 2015.

NI, Y. et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of reintubation in adult patients after extubation? A meta-analysis. **BMC pulmonary medicine**, v. 17, n. 1, p. 142, 2017.

NUMA, A. H.; NEWTH, C. J. Anatomic dead space in infants and children. **Journal of Applied Physiology**, v. 80, n. 5, p. 1485-1489, 1996.

O'DRISCOLL, B. R. et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. **Thorax**, v. 72, n. Suppl 1, p. ii1-ii90, 2017.

PARGA, D. et al. Ventilación mecánica no invasiva en el manejo del estado asmático en pediatría. **Archivos de Pediatría del Uruguay**. v. 88, n. 5, p. 284-287, 2017.

PIETERSE, A.; HANEKOM, S. D. Criteria for enhancing mucus transport: a systematic scoping review. **Multidisciplinary respiratory medicine**, v. 13, n. 1, p. 22, 2018.

SARDESAI, S. et al. Evolution of surfactante therapy for respiratory distress syndrome: past, present and future. *Pediatric research*, v.81, p 240-248, 2017.

SCHMID, F.; OLBERTZ, D. M.; BALLMANN, M. The use of high-flow nasal cannula (HFNC) as respiratory support in neonatal and pediatric intensive care units in Germany—A nationwide survey. **Respiratory medicine**, v. 131, p. 210-214, 2017.

SERRA, J. et al. Soporte respiratorio no invasivo en el fallo respiratorio agudo del niño: análisis de un grupo de pacientes asistidos en una UCIP privada. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v. 87, p. 26-34, 2016.

SHARMA S.; CHAKRABORTY, R. K. High Flow Nasal Cannula. **StatPearls**. FL, 2020. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526071/>.

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

SHEHADEH, A. M. H. Non-invasive respiratory support for preterm infants following extubation from mechanical ventilation. A narrative review and guideline suggestion. **Pediatrics & Neonatology**, v. 61, n. 2, p. 142-147, 2020.

SILVA-CRUZ, A. L. et al. Risk factors for extubation failure in the intensive care unit. **Rev. bras. ter. Intensiva**. São Paulo, v. 30, n. 3, p. 294-300,2018.

SLAIN, K. N.; SHEIN, S. L.; ROTTA, A. T. Uso de cânula nasal de alto fluxo no departamento de emergência pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 1, p. 36-45, 2017.

SMITH, L. J. et al. Normal development of the lung and premature birth. **Paediatric respiratory reviews**, v. 11, n. 3, p. 135-142, 2010.

SOONSAWAD, Sasivimon et al. Heated humidified high-flow nasal cannula for prevention of extubation failure in preterm infants. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 84, n. 4, p. 262-266, 2017.

TESTA, Giuseppina et al. Comparative evaluation of high-flow nasal cannula and conventional oxygen therapy in paediatric cardiac surgical patients: a randomized controlled trial. **Interactive cardiovascular and thoracic surgery**, v. 19, n. 3, p. 456-461, 2014.

VENTO, G. et al. Efficacy of a new technique—INtubate-REcruit-SURfactant-Extubate—“IN-REC-SUR-E”—in preterm neonates with respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v.17, n. 1, p. 414, 2016.

VISSCHER, M. O. et al. Face masks for noninvasive ventilation: fit, excess skin hydration, and pressure ulcers. **Respiratory care**. v. 60, n. 11, p. 1536-1547, 2015.

WALSH, B. K.; SMALLWOOD, C. D. Pediatric oxygen therapy: a review and update. **Respiratory care**, v. 62, n. 6, p. 645-661, 2017.

WILKISON D. et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. v.2, 2016.

WILLIAMS K. et al. Standard 6: age groups for pediatric trials. **Pediatrics**, v.129, n.3, p. S153-S160, 2012.

WORD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Nascimento prematuro. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Acesso em: 01 de nov. 2019.

XU, Z. et al. High-flow nasal cannula in adults with acute respiratory failure and after extubation: a systematic review and meta-analysis. **Respiratory research**, v. 19, n. 1, p. 202, 2018.

YÁÑEZ, L. Ventilación no invasiva en el paciente con falla respiratoria aguda. **Neumol. pediátr.** (En línea). v. 12, n. 1, p. 9-14, 2017.

YODER, B. A. et al. Consensus approach to nasal high-flow therapy in neonates. **Journal of Perinatology**, v. 37, n. 7, p. 809, 2017.

YODER, BA et al. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. **Pediatrics**. v.131, n. 5, p. 1482-1490, 2013

ZAMAN-HAQUE, A.; CAMPBELL, C.; RADHAKRISHNAN, D. The Effect of Noninvasive Positive Pressure Ventilation on Pneumonia Hospitalizations in Children With Neurological Disease. **Child neurology open**. v. 4, p. 1-5, 2017.

ZHU, Youfeng et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients after planned extubation: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 23 n. 180, 2019.

ANEXO A – Ficha clínica para avaliação de elegibilidade dos artigos
O CATETER NASAL DE ALTO FLUXO APÓS A EXTUBAÇÃO DE PACIENTES
NEOPEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS

Formulário de Elegibilidade do artigo

- a. Revisor: Y T
 - b. Identificação do Artigo:
 - i. Autor:
 - ii. Título:
 - iii. Ano:
 - c. Critérios de Elegibilidade (Qualquer NÃO o estudo será excluído)
 - i. Trata-se de um Ensaio Clínico
 SIM NÃO
 - ii. A população do estudo é neonatal ou pediátrica
 SIM NÃO
 - iii. A intervenção é o Cateter Nasal de Alto fluxo
 SIM NÃO
 - iv. A situação de utilização da intervenção é após a extubação
 SIM NÃO
 - v. O artigo esta publicado em português, inglês, espanhol ou mandarim
 SIM NÃO
 - d. Existe algum desfecho relativo a (Qualquer SIM o estudo será incluído):
 1. Taxa de intubação
 SIM NÃO
 2. Tempo de internação Hospitalar/Terapia Intensiva
 SIM NÃO
 3. Gasometrias antes ou pós extubação
 SIM NÃO
 4. Sinais vitais antes ou pós extubação
 SIM NÃO
 5. Efeitos adversos com o uso do CNAF ou do comparador
 SIM NÃO
2. Informações importantes estão faltando SIM NÃO. Se sim:

- i. Acordo entre pesquisadoras na inclusão: SIM NÃO, Se sim:
1. Data do primeiro e-mail/nome do pesquisador contato:
 2. Data do segundo e-mail/nome do pesquisador contato:
 3. Data do terceiro e-mail/nome do pesquisador contato:

ANEXO B- Normas para publicação da Revista The Journal of Pediatrics**GUIDE FOR AUTHOR****EDITOR**

William F. Balistreri, MD
The Journal of Pediatrics
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
3333 Burnet Ave, MLC 3021
Cincinnati, OH 45229-3039

EDITORIAL OFFICE

Meghan McDevitt, Managing Editor
Becky W. Lindeman, Senior Editorial Assistant
Rebecca Hammer, Senior Editorial Assistant
Phone: 513-636-7140; Fax: 513-636-7141
journal.pediatrics@cchmc.org
<http://ees.elsevier.com/jped/>

PUBLISHER

Elsevier Inc.
1600 JFK Boulevard, Suite 1800
Philadelphia, PA 19103
Rachel Dalton, Journal Manager
Phone: (215) 239 3956
r.dalton@elsevier.com

Editorial Policies**General Information**

The Journal of Pediatrics has an open access mirror journal, The Journal of Pediatrics: X. The Journal of Pediatrics publishes the following peer-reviewed (single-blind) material: Original Research Articles, Brief Reports, reviews of Medical Progress in pediatrics and related fields, Grand Rounds (clinicopathologic conferences [CPC] or didactic discussions), Commentaries, Association of Medical School Pediatric Department Chairs, Inc. (AMSPDC)

commentaries, clinical pictures or images accompanied by a brief clinical description (Rediscovering the Physical Exam and Insights and Images), Letters to the Editor, Workshop/Symposium Summaries and Supplements. There is no charge to submit or publish in The Journal, unless an article contains color figures in the print version (See Figures). Authors choosing to publish articles as open access in The Journal of Pediatrics: X will pay an article publishing charge (APC), have a choice of license options, and retain copyright. The Journal does not publish animal studies or basic science articles without direct clinical relevance.

Duplicate/Prior/Overlapping Publication or Submission

Manuscripts are accepted for review with the stipulation that they are submitted solely to The Journal of Pediatrics. Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>) that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere including electronically in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the copyright holder. Authors should disclose prior publication as an abstract or an electronic preprint in the Cover Letter.

If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, is in press, or is under consideration by another publication, a reprint of the previous article or a copy of the other manuscript must be submitted to the Editor at the point of submission, with a justification or explanation by the authors of any potential overlap or duplication. It is not necessary to disclose submissions that were rejected by another journal.

The Editors are disinclined to publish more than one paper arising from the study of the same patient population. Please combine papers from the same study whenever possible. If you are unable to combine the papers, a reprint of the other article(s) or a copy of the other manuscript(s) must be submitted to the Editor at the point of submission, with a justification or explanation by the authors as to why the papers could not be combined.

If the Editor is made aware of such overlapping or duplicate manuscripts that have not been disclosed by the authors, a written explanation will be requested. If, in the judgment of the Editor, the explanation is inadequate, the submission will be rejected. If there is no disclosure, an appropriate official of the primary author's academic institution will be notified.

Conflict of Interest/Disclosure Policy

According to the World Association of Medical Editors (WAME):

"Conflict of interest (COI) exists when there is a divergence between an individual's private interests (competing interests) and his or her responsibilities to scientific and publishing activities such that a reasonable observer might wonder if the individual's behavior or judgment was motivated by considerations of his or her competing interests. COI in medical publishing affects everyone with a stake in research integrity including journals, research/academic institutions, funding agencies, the popular media, and the public. Journals are interested in COI as it relates to a specific manuscript.

"Everyone has COIs of some sort. Having a competing interest does not, in itself, imply wrongdoing. However, it constitutes a problem when competing interests could unduly influence (or be reasonably seen to do so) one's responsibilities in the publication process. If COI is not managed effectively, it can cause authors, reviewers, and editors to make decisions that, consciously or unconsciously, tend to serve their competing interests at the expense of their responsibilities in the publication process, thereby distorting the scientific enterprise. This consequence of COI is especially dangerous when it is not immediately apparent to others. In addition, the appearance of COI, even where none actually exists, can also erode trust in a journal by damaging its reputation and credibility."

Authors are required to disclose on the title page of the initial manuscript any potential, perceived, or real conflict of interest. Authors must describe the role of the study sponsor(s), if any, in 1) study design; 2) the collection, analysis, and interpretation of data; 3) the writing of the report; and 4) the decision to submit the manuscript for publication. Authors should include statements even when the sponsor had no involvement in the above matters. Authors should also state who wrote the first draft of the manuscript and whether an honorarium, grant, or other form of payment was given to anyone to produce the manuscript. If the manuscript is accepted for publication, the disclosure statements will be published.

Editors who make decisions about manuscripts have no COI with the authors or their institutions, study group, research funders, overlapping (similar or competing) research, etc. A list of COI for all Editors and Editorial Board members is available at http://www.jpeds.com/content/ed_board_bios. If Editors or Editorial Board members have a COI for particular manuscripts, they must recuse themselves as the handling Editor, in which case the manuscript will be assigned to a new Editor. Editorial Board members will serve as Guest Editors when appropriate (e.g., the author is an Editor of The Journal of Pediatrics, the authors of a manuscript are at the Editor's institution, the Editor has recused him/herself for whatever reason). Editors and Editorial Board members are blinded to any submissions for which they are authors.

Reviewers are required to disclose any real or potential conflicts of interest, as outlined in the Guidelines for Reviewers.

Additional information regarding conflicts of interest can be found at <http://www.wame.org/conflict-of-interest-editorial#ref1>, "Conflict of Interest in Peer-Reviewed Medical Journals: The World Association of Medical Editors (WAME) Position on a Challenging Problem." (This Editorial may appear in other medical and biomedical journals whose editors are members of WAME.)

Formatting of Funding Sources

List funding sources on the title page of the manuscript in a standard way to facilitate compliance to funder's requirements. For example, Supported by the National Institutes of Health (<grant number xxx> [to <author's initials>]); the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA (<grant number yyy>); and the Centers for Disease Control and Prevention (<grant number zzz> [to <author's initials>]).

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding. If no funding has been provided for the research, please indicate on the title page that no funding was received.

Authorship Criteria

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors before submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Each author's contributions must be detailed in the Authorship Agreement and Contribution form uploaded at initial submission. If there are questions or concerns about whether each person in the author list fulfills the criteria for authorship according to the International Committee of Medical Journal Editors' (ICMJE) "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals," we will request further information from the corresponding author and, if necessary, request additional details for each person's work. All individuals who fulfill ICMJE's conditions for authorship should be included in the author list. Individuals who have contributed to the study, but do not meet the requirements for authorship, should be included in the Acknowledgments section (e.g., Department Chair, "honorary author," anyone who provided technical or writing assistance). All authors of a submitted manuscript must sign the Authorship Agreement and Contribution form declaring that they meet ICMJE's Recommendations for authorship and agreeing to the publication of the article and must be included at the time of submission.

Although The Journal does not allow for "co-first" authorship per se, authors may indicate a maximum of two authors in the byline who contributed equally ("*" next to their names and "* contributed equally" at the end of the affiliations section). Please note, however, that this will not change how the authors appear in future citations to the article.

If the byline includes the name of a study group, a list of all members of the study group and their affiliations must be provided and would be published as an online Appendix.

Addition, Deletion, or Rearrangement of Author Names

The authorship list and author order should be determined before submitting to The Journal of Pediatrics and authorship contributions should be detailed on the Authorship Agreement and Contribution form uploaded at initial submission.

Before the accepted manuscript is published in an online issue: In accordance with the policies of the Committee on Publication Ethics (COPE), requests to add, remove, or rearrange author names must be e-mailed to the Editorial Office (journal.pediatrics@cchmc.org) from the corresponding author of the accepted manuscript and must include the reason the name

should be added or removed, or the author names rearranged. Confirmation e-mails from each author that they agree with the addition, removal, or rearrangement is also required; in the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding author will be forwarded by the Editorial Office to the corresponding author, who must follow the procedure as described above. Note that the Journal Manager will inform the Editorial Office of any such requests, and online publication of the accepted manuscript will be suspended until authorship has been finalized.

After the accepted manuscript is published in an online issue: Any requests to add, delete, or rearrange author names in an article published in an online issue will follow the same policies as noted above and may result in an erratum.

Acknowledgments Section

The names, degrees, and affiliations, along with any conflicts of interest, funding sources, and industry-relation, of persons who have contributed substantially to a study but do not fulfill the criteria for authorship as outlined by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) are to be listed in the Acknowledgments section, which will be published in the print and/or online version of The Journal of Pediatrics. This section should include individuals who provided any writing, editorial, and/or statistical assistance, as well as Department Chairs, "honorary authors," etc. Authors should inform all individuals in the Acknowledgments section that they are being listed on the submission.

Open Researcher and Contributor ID (ORCID)

"ORCID is an open, non-profit, community-driven effort to create and maintain a registry of unique researcher identifiers and a transparent method of linking research activities and outputs to these identifiers." Authors are encouraged to create an ORCID account, which provides a unique identification number that can be linked to manuscripts and publications for which they serve as authors. This can be helpful in distinguishing authors with common names. ORCID's can be linked to EES user accounts, and also may be helpful when compiling a list of authored publications. Additional information about ORCID is available at <http://orcid.org/content/initiative>.

Ethical Approval of Studies, Informed Consent, and Identifying Details

Studies on patients or volunteers require ethics committee and/or independent review board (IRB) approval, which should be documented in the Methods section of the paper. If this study was not approved by the appropriate ethics committee or IRB, include a statement as to why it was exempt.

Manuscripts describing research involving human subjects should indicate that written informed consent was obtained from the parents or guardians of the children who served as subjects of the investigation and, when appropriate, assent from the subjects themselves. In the event that either the Editors or the reviewers question the propriety of the human investigation with respect to the risk to the subjects or to the means by which informed consent was obtained, The Journal of Pediatrics may request more detailed information about the safeguards employed and the procedures used to obtain informed consent. Copies of the minutes of the committees that reviewed and approved the research also may be requested. Authors should verify compliance with the Health Insurance Portability & Accountability Act of 1996(HIPAA) prior to submission.

Additionally, manuscripts describing research involving human subjects should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>); Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (<http://www.icmje.org>).

Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian, or next of kin where applicable). If such consent is made subject to any conditions, Elsevier must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to Elsevier on request.

Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. If such consent has not been obtained, personal details of patients

included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Reporting Guidelines

The Journal of Pediatrics endorses the use of an appropriate reporting guideline when writing any health research manuscript. You must submit a completed checklist and flow diagram for all randomized trials (CONSORT guidelines) and for all meta-analyses (PRISMA guidelines) at the time of initial submission.

We strongly urge authors to submit completed checklists for all other relevant guidelines (and flow diagram if applicable), such as STROBE (observational studies), CHERRIES (online surveys), SAMPL (statistical reporting), etc. Editable checklists for reporting guidelines can be found on the EQUATOR Network site, which also provides general information on how to choose the correct guideline and why guidelines are important. Using a checklist helps to ensure you have used a guideline correctly.

At minimum, your article should report the content addressed by each item of the identified checklist or state that the item was not considered in the study and, if relevant, the reason why not (for example, if you did not use blinding, your article should explain this). Meeting these basic reporting requirements will greatly improve the value of your manuscript, may facilitate/enhance the peer review process, and may enhance its chances for eventual publication.

Checklists are not simply an administrative hurdle. We ask you to complete a checklist because this helps to ensure that you have included all of the important information in your article, and because it helps our editors and reviewers to complete the same check. If the checklist indicates an item that you have not addressed in your manuscript, please either explain in the manuscript text why this information is not relevant to your study or add the relevant information.

Table. Common types of studies and corresponding reporting guidelines. Some reporting guidelines are required at submission.

Study type	Reporting guideline	The Journal of Pediatrics' Policy
Randomized trials	CONSORT	Required

Meta-analyses	PRISMA	Required
Observational studies	STROBE	Encouraged
Web-based surveys	CHERRIES	Encouraged
Case reports	CARE	Encouraged
Qualitative research	SRQR	Encouraged
Diagnostic/prognostic studies	STARD	Encouraged
Quality improvement studies	SQUIRE	Encouraged
Economic evaluations	CHEERS	Encouraged
Study protocols	SPIRIT	Encouraged
Statistical reporting	SAMPL	Encouraged

Clinical Trials Registration

The Journal of Pediatrics follows recommendations from the World Health Organization and the ICMJE pertaining to clinical trial registration and reporting. All manuscripts reporting results from clinical trials must be registered in an approved clinical trial registry prior to the enrollment of the first participant.

According to the World Health Organization:

"For the purposes of registration, a clinical trial is any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes. Interventions include but are not restricted to drugs, cells and other biological products, surgical procedures, radiological procedures, devices, behavioral treatments, process-of-care changes, preventive care, etc."

According to the ICMJE:

"The purpose of clinical trial registration is to prevent selective publication and selective reporting of research outcomes, to prevent unnecessary duplication of research effort, to help patients and the public know what trials are planned or ongoing into which they might want to enroll, and to help give ethics review boards considering approval of new studies a view of similar work and data relevant to the research they are considering."

A list of International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)-approved clinical trial registries and additional guidelines for registering RCTs are available at: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>. If a trial was not registered prior to the enrollment of the first participant and/or it was registered in an unapproved registry, you must provide an explanation in the initial letter of submission, which will be assessed by the Editors on a case-by-case basis.

A completed CONSORT checklist and CONSORT flow diagram are required for clinical trials submitted to The Journal of Pediatrics. Please refer to the Reporting Guidelines section for additional information. You must include the site of the registry and the trial registration number at the end of the abstract, as well as the first time the trial name is used in the manuscript (usually the Methods section). Finally, the dates of patients' enrollment must be included in the Results section. This information will be collected at the time of submission.

Negative Studies

The Journal of Pediatrics agrees with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) statement regarding the obligation to publish negative studies: "Editors should consider seriously for publication any carefully done study of an important question, relevant to their readers, whether the results for the primary or any additional outcome are statistically significant. Failure to submit or publish findings because of lack of statistical significance is an important cause of publication bias" (<http://www.icmje.org/>). The Journal seeks original work which then undergoes peer-reviewed scrutiny with editorial oversight. Over the years The Journal has accepted articles that clearly documented a lack of efficacy of therapeutic agents or procedures. The Journal believes that evidence-based medicine must be based on the best evidence, which may include negative studies.

Animal Studies

The Journal of Pediatrics does not publish animal studies without direct clinical relevance. If you believe that an animal study has direct clinical relevance, it must be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, the EU Directive 2010/63/EU for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm; or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and it must indicate clearly in the manuscript that such guidelines have been followed. All animal studies

need to ensure they comply with the ARRIVE guidelines <http://www.nc3rs.org.uk/page.asp?id=1357>. Online Resources for Authors

A list of online resources, including reporting guidelines and resources for publication ethics, which may be beneficial to English speaking and non-native English speaking authors, is available at <http://www.jpeds.com/content/resourcesforauthors>.

Preparation of Manuscripts

General Information

Manuscripts are to be submitted via the Elsevier Editorial System (EES), the electronic submission website at <http://ees.elsevier.com/jpeds>. Aside from the required Medical Progress, Commentaries, Grand Rounds, and Workshop/Symposium Summary pre-submission proposals, the Editors will not assess proposals of other article types prior to submission. Authors should review carefully the Authors' Tutorial for the system at http://ees.elsevier.com/ee-shelp/EES_Author_Tutorial.html.

Manuscripts must adhere to the American Medical Association's (AMA) Manual of Style, as well as additional layout and length guidelines, outlined below, using the default settings in Word (or other word processing software) for font size and margins (e.g., 12 point font, 1" margins). All text should conform to standard American English style and usage. Authors for whom English is not their native language are strongly encouraged to seek the aid of a professional English language medical editing service. Although The Journal of Pediatrics does not endorse any particular English language editing services, many are available online to edit your manuscript for a fee.

After submission, the corresponding author can log onto EES to view the status of the manuscript. All accepted manuscripts are subject to editorial revision and shortening. Authors should avoid redundancy between sections of text and between illustrations and text. Due to page limitations, the Editors may decide that figures, appendices, tables, acknowledgments, and other material be published in the online version of The Journal and referenced in the print edition; however, important methods and results should not be separated and should be included in the body of the text.

It is the policy of The Journal of Pediatrics to publish new and original work. Text copied from copyrighted works from third parties, even in an introduction or methods section, should

never be used without clearly identifying the other source (either by quotations or indentations). Every paper should present some novelty and new results in the form of a unique paper written in an author's own words. The Journal of Pediatrics uses CrossCheck powered by iThenticate software to screen for originality on all submitted manuscripts.

Cover Letter

A cover letter must accompany all submissions. The cover letter should provide a brief explanation of why the manuscript should be considered for publication in The Journal of Pediatrics and note additional information that may be useful to the editors.

The cover letter should include the following:

- Disclosure of prior publications or submissions (excluding rejected submissions) with any overlapping information, including studies and patients; a copy of the work(s) must be uploaded. Although poster presentations and abstracts as well as publication in an electronic preprint server are not considered duplicate publication, they should be stated in the cover letter. If there are no prior publications or submissions with any overlapping information, provide the following statement: "There are no prior publications or submissions with any overlapping information, including studies and patients." Additional information is available at <http://jpedds.com/authorinfo#dup>;
- A statement of any potential conflict of interest, real or perceived; this includes a description of the role of the study sponsor(s), if any, in: (1) study design; (2) the collection, analysis, and interpretation of data; (3) the writing of the report; and (4) the decision to submit the paper for publication. Include statements even when the sponsor had no involvement in the above matters. This information must also appear on the title page of the manuscript. Additional information is available at <http://jpedds.com/authorinfo#conf>.

Potential Reviewers

To assist with a prompt, fair review process, authors must enter the names, departments, institutions, and e-mail addresses (institutional e-mail accounts, not gmail, yahoo, hotmail, etc.) of 5 potential reviewers in Elsevier Editorial System (EES); however, suggesting 7 or more potential reviewers is preferable. Potential reviewers must have the appropriate expertise to evaluate the manuscript, be outside of the authors' institution(s), and have no known potential conflicts of interest. Ultimately, the Editors reserve the right to choose reviewers.

Suggestions for identifying potential reviewers include: (1) consulting co-authors and colleagues; (2) using the reference list of your manuscript; (3) searching online databases (e.g., Scopus, PubMed); (4) browsing the list of reviewers published in *The Journal of Pediatrics* each July (freely available at [http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(14\)00283-2/pdf](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(14)00283-2/pdf)); (5) entering your abstract into eTBLAST (<http://etest.vbi.vt.edu/etblast3/>) and using the Find Expert tool; and (6) entering your abstract into Journal/Author Name Estimator (<http://www.biosemantics.org/jane/index.php>) and using the Find Authors tool.

Title Page

The title page should include authors' full names and highest academic degrees; departmental and institutional affiliations of each author; sources of financial assistance (see *Formatting of Funding Sources*) or potential conflicts of interest, if any (see *Conflicts of Interest/Disclosure Policy*), and disclose prior presentation of study data as an abstract or poster. A data sharing statement may also be listed on the title page (see *Data Statement*). Listed authors should include only those individuals who have made a significant, creative contribution to the manuscript as defined by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org). The authorship list and author order should be determined before submitting to *The Journal of Pediatrics* and authorship contributions should be detailed on the Authorship Agreement and Contribution form uploaded at initial submission. One author must be designated as the correspondent, with complete address, business telephone number, fax number, and e-mail address. The corresponding author is responsible for communicating with the Editorial Office and all other co-authors; the Editorial Office will not provide status updates or decision information to anyone other than the corresponding author. Proofs and order forms for reprints will be sent to the corresponding author if the manuscript is published. Include a list of key words not in the title, as well as a short title (8-word maximum). Trade names of drugs and other products must not appear in the article title.

Abbreviations and Acronyms

A list of abbreviations and acronyms that appear >3 times should be included in the manuscript, along with the expansion of each. All abbreviations and acronyms should be expanded, followed by the abbreviation or acronym in parentheses, upon first use in the abstract, as well as in the first use in the body of the manuscript. All subsequent uses, including tables and figures, should use the abbreviation or acronym. Because abbreviations and acronyms are designed to assist readers, they should be limited to those defined in the *AMA Manual of*

Style, those that are commonly used by general pediatricians, and those that shorten the names of study groups.

Drugs, Devices, and Other Products

Use nonproprietary names of drugs, devices, and other products, unless the specific trade name is essential to the discussion. The trade name may appear once in the Abstract and once in the Introduction or Methods section, followed by the nonproprietary name, manufacturer, and manufacturer location in parentheses; all other mention of the product must use the generic name. Trade names of drugs and other products must not appear in the article title.

Laboratory Values

Laboratory values should be described in metric mass units. The International System of Units (SI units) should be provided in parentheses immediately after metric units. Conversion tables are available (see JAMA 1986; 255:2329-39 or Ann Intern Med 1987; 106:114-29).

Database Linking

Beginning November 1, 2015, authors are encouraged (but not required) to connect manuscripts with external databases, giving readers access to relevant databases that help to build a better understanding of the described research. Please refer to relevant database identifiers using the following format in your initial manuscript submission: (DATABASE: identifier; URL). For example, (TAIR: AT1G01020; <https://www.arabidopsis.org/servlets/TairObject?id=137159&type=locus>). For more information and a full list of supported databases, please go to <https://www.elsevier.com/databaselinking>.

Antibody Data Linking

Antibody Data is the reference application linking to information about the antibodies mentioned in the article, based on the NIF Antibody Registry. Authors are encouraged to include relevant antibody identifiers in their articles (eg, Antibody Registry: AB_878537 or RRID: AB_878537), if appropriate. More information can be found at <https://www.elsevier.com/books-and-journals/content-innovation/antibody-data>.

References

References must be numbered according to order of appearance in the text and use superscript or parenthesized numbers in the text. For reference style, follow the Vancouver format set

forth in "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org/>), with journal abbreviations according to Cumulated Index Medicus. If the reference is to an abstract, letter, or editorial, place the appropriate term in brackets after the title. Citations should refer to primary analyses (ie, original content), instead of literature reviews and secondary analyses.

Examples of references (if 6 or fewer authors or editors, list all; if 7 or more, list first 6 and add et al):

For journal articles

Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu TA, Davis RL, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001; 138:306-10.

Cozzi F, Morini F. Possible mechanisms of pacifier protection against SIDS [letter]. *J Pediatr* 2001;138:783.

For Articles in Press (online)

Hellems MA, Gurka KK, Hayden GF. A review of *The Journal of Pediatrics*: The first 75 years. *J Pediatr* (2008). doi:10.1016/j.jpeds.2008.08.049.

For books

Rosenstein BJ, Fosarelli PD. *Pediatric pearls: the handbook of practical pediatrics*. 3rd ed. St Louis: Mosby; 1997.

Virginia Law Foundation. *The medical and legal implications of AIDS*. Charlottesville (VA): The Foundation; 1987.

For chapters in books

Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.

For websites

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Data References

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference Management Software

The reference template for The Journal of Pediatrics is available in many of the most popular reference management software products, including products that support Citation Style Language styles (<http://citationstyles.org>), such as Mendeley (<http://www.mendeley.com/features/reference-manager>) and Zotero (<https://www.zotero.org/>), as well as EndNote (<http://endnote.com/downloads/styles>). Using the word processor plug-ins from these products, please select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. Please be sure to double-space the Reference section.

Tables

Tables are to be uploaded into EES as separate documents, formatted in .doc or .xls. A concise title should be supplied for each. Tables should be self-explanatory and should supplement, not duplicate the text. If a table or any data therein have been previously published, a footnote must give full credit to the original source. (See Permissions).

All Tables should be numbered according to their sequence in the text of the manuscript. Online only Tables, if any, should be submitted "as usual" through EES. Indicate what should be published online only in EES (type "Table x; online only" in the file description field when you upload the files) and in the manuscript text (add "online" behind the reference to the table going online only). Do not renumber online only Tables or label them as "supplemental."

Figure Legends and Keys

A concise legend for each Figure must be included in the manuscript file, not in the Figure files. If a Figure has been previously published or has been adapted from a prior publication, the legend must give full credit to the original source. (See Permissions).

If a Figure key is included, it must be in a font size that is easy to read and proportionate to the Figure and added to blank space inside or under graphs. If patterns or symbols are included in the Figure key, they must be large enough to decipher. If the same Figure key is used for a multipanel Figure, only one centrally located Figure key is needed.

Figures

Black and white Figures will be reproduced at no cost to the authors, but authors are expected to pay the extra cost associated with reproduction of color illustrations in the print version of The Journal of Pediatrics (currently \$450 for the first color figure and \$100 each for additional figures in the same manuscript). The Editors retain the right to edit, delete, or move online Figures and Tables as they deem appropriate. (See Article Type). Figure legends must be separate from the figures, and included in the manuscript file. (See Figure Legends) Each figure must be uploaded into EES as a separate file.

All Figures should be numbered according to their sequence in the text of the manuscript. Online only Figures, if any, should be submitted "as usual" through EES. Indicate what should be published online only in EES (type "Figure x; online only" in the file description field when you upload the files) and in the manuscript text (add "online" behind the reference to the figure or table going online only). Do not renumber online only Figures or label them as "supplemental."

All Figures must be clear and legible. Patterns or shadings must be distinguishable from each other and dark enough for reproduction. Lines, symbols, and letters must be sharp, smooth, and complete. Uniform lettering (Arial, Courier, and Times New Roman work best) and sizing should be used. The integrity of scientific images (eg, gels, micrographs) must be maintained in Figures submitted to The Journal (see JAMA's policy on Image Integrity: (see JAMA's policy on Image Integrity: <http://jama.ama-assn.org/misc/ifora.dtl#ImageIntegrity>).

Color Figures are acceptable, but authors are expected to pay the extra cost associated with reproduction of color in the print version of *The Journal of Pediatrics* (currently \$450 for the first color figure and \$100 each for additional figures in the same manuscript). After final acceptance the publisher will contact authors with pricing and instructions for payment. The colors must be dark enough and of sufficient contrast for reproduction. Fluorescent colors do not reproduce well. Avoid using color descriptors in the figure legends. If the Editors determine that color Figures will be clear in black and white, the Figures may be published in black and white in the print version and in color in the online version at no cost to the authors.

All Figures should be at least 5 inches wide; multipaneled Figures should be sized close to the desired dimensions of the printed version. Figures may be provided in a variety of formats. TIFF and JPEG are the best formats, although EPS and PDF also are appropriate for graphs (embed all used fonts). Do not supply Figure files that are optimized for the screen (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG). Line art (black lines on a white background) must be created at a minimum of 1000 dpi, and combination line art (i.e., grayscale) must be created at a minimum of 1200 dpi. Black and white or color photographs must be created at a minimum of 300 dpi. For complete instructions, please go to <https://www.elsevier.com/artwork>. If you experience difficulties with uploading Figures into EES, please visit our Support Center.

Multi-Media Files

In addition, short movie, animation, or audio files can be published in the online version of *The Journal*; a reference to the electronic material would appear in the print version. Each file should be uploaded into EES as a "multi-media" file. For specifications for these types of files, please go to <http://ees.elsevier.com/jpeds/> and click on Artwork Guidelines.

Permissions

As a general rule, permission should be sought from the rights holder to reproduce any "substantial parts" of any copyright work. This includes literary works (eg, text and tables), as well as all photographs, slides, line illustrations, or other artwork. Tables and illustrations, even if modified, that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner, along with complete information as to source. In most cases this will mean contacting the publisher of the original work. Although the publisher may not own copyright in all cases, the publisher usually has the exclusive right

to grant the permission. For further information on how to obtain permission, please go to <https://www.elsevier.com/journal-authors/obtaining-permission-to-re-use-elsevier-material>.

Authors are required to obtain written permission from the patient, or parent or guardian of a minor child, for publication of photographs or other images that include recognizable portions of the face; black bars over the eyes are not sufficient. Patient initials should not be used anywhere in the text, tables, or figures. Because articles appear in both the print and online versions of *The Journal of Pediatrics*, the wording of the letter should specify permission in all forms and media. Written consents must be retained by the author and copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided to Elsevier upon request; the signed consents should not be submitted to *The Journal*. For further information about permissions for recognizable photos, please go to <https://www.elsevier.com/patient-photographs> or contact permissionshelpdesk@elsevier.com.

Article Types

Original Articles

Full-length manuscripts for the Original Articles section of *The Journal of Pediatrics* must include a structured abstract of less than 250 words, to appear after the title page, with the following headings: Objective(s), Study design, Results, and Conclusion(s). The Objective(s) should put the study in context with the current literature (i.e., what is new, not textbook background information) and reflect the purpose of the study, that is, the hypothesis that is being tested or the question being asked (e.g., "To assess...", "To evaluate..."). The Study design should include the study methodology, the setting for the study, the subjects (number and type), the treatment or intervention, principal outcomes measured, and the type of statistical analysis. The Results section should include the outcome of the study and statistical significance, if appropriate. The Conclusion(s) states the significance of the results and limitations of the study.

Do not include line numbers. Failure to comply with length restrictions may result in a delay in the processing of your paper. The following length targets are recommended for Original Articles:

Structured Abstract: less than 250 words (Objective must contain a concise hypothesis of 1-2 sentences, beginning with "To test...", "To assess...", "To evaluate...", etc., which is free of background information that is more appropriate for the Introduction.)

Introduction: 1 page

Methods: 2-3 pages

Results: 2-3 pages

Discussion: 3-5 pages

Graphics: No more than 4 tables + figures total for print consideration. Additional tables or figures can be considered for online-only content.

Total page length: 18 manuscript pages, including title page, *not including references and online-only content

(Online-only content includes appendices, tables, figures, videos, audio clips, and Power-Point presentations. Unless extremely long and detailed, portions of the manuscript should not be separated into online appendices.)

Brief Reports

Brief Reports are either (1) brief, focused studies, with a single question or hypothesis, related to a topic of interest to the general academic pediatrician; (2) a small series of diagnostic or therapeutic interventions that provide a novel observation or conclusion; or (3) "case reports" that provide novel insight into pathophysiology, diagnosis, or treatment of an entity that does not represent a coincidental association. Please note that Brief Reports are not designed to present information that is generally available in textbooks, even if the reported entity is novel. Brief Reports are designed to provide readers with new information and stimulate new approaches to diagnosis, clinical management, or research. Do not include line numbers. Brief Reports should be approximately 9 double-spaced, numbered manuscript pages (including the title page), a brief, unstructured abstract of <50 words, and a combined total of no more than 2 tables + figures for print consideration. Additional tables or figures can be considered for online-only content. Length targets do not include references and online-only content. (Online-only content includes appendices, tables, figures, videos, audio clips, and PowerPoint presentations. Portions of the manuscript should not be separated into online appendices.)

Insights and Images

Submissions to the Insights and Images section of The Journal of Pediatrics should be of clinical pictures or other images of excellent quality and composition that provide insight into the diagnosis or pathophysiology of a clinical problem or a solution. These should be of general interest to the broad readership of pediatricians and pediatric subspecialists. Text should be a succinct short clinical vignette or description and a brief discussion of the most relevant new information, such as a differential diagnosis, management, pathophysiology, or genetic basis. A video and/or audio file is encouraged. These submissions should not be case reports or reports of medical or surgical mishaps. Insights and Images manuscripts should be no more than 1.5 double-spaced, numbered manuscript pages (not including the title page, references, and at least 1 figure for print consideration). References may be published in the online version of The Journal. Additional figure(s) may be placed in the online version of The Journal if the piece exceeds one published page. Original, signed, written permission from the patient, or parent or guardian of a minor child, is required for publication of recognizable images in all forms and media. (See Permissions) Authors will be required to sign a standard copyright transfer agreement; therefore, all submissions must have a title. Submissions will undergo review by the Editors, and their decision to accept or reject will be final.

Do not submit a Quiz with your Insights and Images manuscript. The Editor selects which accepted Insights and Images articles should be highlighted on jpediatrics.com with a Quiz.

Rediscovering the Physical Exam

Submissions to the Rediscovering the Physical Exam section of The Journal of Pediatrics should be of clinical pictures or other images of excellent quality and composition that illustrate "typical" findings on physical examination, either normal or abnormal, that reveal underappreciated normal findings or classic features of a disease. The objective is to instruct the reader about the recognition, correct assessment, and/or underlying pathology/pathophysiology. A video and/or audio file is encouraged. Rediscovering the Physical Exam manuscripts should be no more than 1 ½ double-spaced, numbered manuscript pages (not including the title page, references, and at least 1 figure for print consideration). References may be published in the online version of The Journal. Additional figure(s) may be placed in the online version of The Journal if the piece exceeds one published page. Original, signed, written permission from the patient, or parent or guardian of a minor child, is required for publication of recognizable images in all forms and media. (See Permissions) Authors will be required to sign a standard copyright transfer agreement; therefore, all submissions

must have a title. Submissions will undergo review by the Editors, and their decision to accept or reject will be final.

Letters to the Editor

Letters to the Editor should pertain to papers published in *The Journal of Pediatrics* within the past year or to related topics and should not exceed 300 words. Provide a unique title for the Letter on the title page with complete contact information for the author(s). Double-space the text of the Letter. References, including reference to the pertinent article(s) in *The Journal*, should conform to style for manuscripts (see References).

The Editors may decide to send Letters to the Editor to the authors of the article about which the Letter was written for review and/or Reply. If the Editors choose to publish the Reply, it will be published in the same volume as the Letter to the Editor. Replies are not sent to Letter authors prior to publication.

Medical Progress

Authors who wish to propose a review article for the Medical Progress section must e-mail a proposal letter and formal academic outline of the manuscript (i.e., introduction, thesis statement, supporting ideas, and conclusion), identifying the article type for the Editors to assess, and outline to journal.pediatrics@cchmc.org for approval before submitting the full manuscript. (Editors will not assess full manuscripts prior to submission.) Medical Progress articles are a focused summary on the latest evidence-based advancements in a rapidly changing field. Practical guidelines, diagnostic algorithms, comment on case management issues, and summation of results of outcomes research may be appropriate. Articles considered for this section should not be review articles, opinion, or advocacy pieces. One or all contributing authors should be recognized expert(s) in the subject matter, as illustrated by their record of impactful publications in peer reviewed journals. Do not include line numbers. Medical Progress manuscripts should be approximately 18 double-spaced, numbered pages, including the title page, tables, and figures (not including references and online-only content). (Online-only content includes appendices, tables, figures, videos, audio clips, and PowerPoint presentations. Portions of the manuscript should not be separated into online appendices.)

Commentaries

Authors who wish to propose a Commentary must e-mail a proposal letter and formal academic outline of the manuscript (i.e., introduction, thesis statement, supporting ideas, and conclusion), identifying the article type for the Editors to assess, to journal.pediatrics@cchmc.org for approval before submitting the full manuscript. (Editors will not assess full manuscripts prior to submission.) Commentaries are a forum to inform readers about controversies or emerging consensus in areas such as governmental health policies, economic issues, medical/scientific ethics, psychosocial issues, and international health. These are meant to be a focused point of view based on science. One or all contributing authors should be recognized expert(s) in the subject matter, as illustrated by their record of impactful publications in peer reviewed journals. Do not include line numbers. Commentary manuscripts should be approximately 18 double-spaced, numbered pages, including the title page, tables, and figures (not including references and online-only content). (Online-only content includes appendices, tables, figures, videos, audio clips, and PowerPoint presentations. Portions of the manuscript should not be separated into online appendices.)

Grand Rounds

Authors who wish to propose a manuscript for the Grand Rounds section must e-mail a proposal letter and formal academic outline of the manuscript (i.e., introduction, thesis statement, supporting ideas, and conclusion), identifying the article type for the Editors to assess, to journal.pediatrics@cchmc.org for approval before submitting the full manuscript. (Editors will not assess full manuscripts prior to submission.) Articles for the Grand Rounds section are a concise and formal presentation of an informative case, followed by explanation of background and approach for the clinician, and containing up-to-date, but not necessarily new, unpublished data. These can be concise reviews of topics of current interest or change, with discussion based on evidence and experience and emphasizing reasoning as practiced by master clinicians, similar to Grand Rounds presented at a major academic center. One or all contributing authors should be recognized expert(s) in the subject matter, as illustrated by their record of impactful publications in peer reviewed journals. Do not include line numbers. Grand Rounds manuscripts should be approximately 16 double-spaced, numbered pages, including the title page, tables, and figures (not including references and online-only content). (Online-only content includes appendices, tables, figures, videos, audio clips, and PowerPoint presentations. Portions of the manuscript should not be separated into online appendices.)

Workshop/Symposium Summary

Authors who wish to propose a manuscript for the Workshop/Symposium Summary section must e-mail a proposal letter and formal academic outline of the manuscript (i.e., introduction, thesis statement, supporting ideas, and conclusion), identifying the article type for the Editors to assess, to journal.pediatrics@cchmc.org for approval before submitting the full manuscript. (Editors will not assess full manuscripts prior to submission.) Workshop/Symposium Summary articles are succinct summaries relating to a scientific, single topic, consensus workshops/symposia that took place less than one year prior to submission and would be of interest to the readership. A summary submitted for this section must be the only publication for the workshop; The Journal will not consider summaries that have been or will be published in whole or in part, excluding the workshop/symposium description/abstract in the meeting program.

Do not include line numbers. Workshop/Symposium Summary manuscripts should be approximately 18 double-spaced, numbered pages, including the title page, tables, and figures (not including references). If the manuscript significantly exceeds the suggested length target, it should be proposed as a sponsored Supplement to The Journal (see Supplement). An abstract should not be provided, and online only appendices, tables, and figures are not encouraged. However, authors are welcome to include videos, cartoons, audio clips, etc., as multi-media files (see Multi-Media).

AMSPDC Section

Pages of The Journal of Pediatrics are reserved for the Association of Medical School Pediatric Department Chairs, Inc. (AMSPDC), which is solely responsible for their content, and do not necessarily represent the views of The Journal of Pediatrics or its publisher, Elsevier, Inc. Authors interested in submitting to this section should contact AMSPDC directly. All other manuscripts must be submitted as detailed above by each article type.

Section Editor

Mitchell B. Cohen, MD

Chair

UAB Department of Pediatrics

University of Alabama School of Medicine

Physician-in-chief, Children's of Alabama

1600 7th Ave. S.,
 600 Lowder Bldg
 Birmingham, AL 35233 mcohen@peds.uab.edu

Announcements and Upcoming Events

Announcements of scheduled meetings, symposia, or postgraduate courses of interest to the pediatric readership may be sent to the Editorial Office via e-mail for consideration at least 2 months in advance of the meeting date or deadline. News items of general interest to pediatricians and related specialists will also be considered. Approved Announcements will be published in the online version of The Journal of Pediatrics. The Journal requests a reciprocal posting back to www.jpeds.com; however, the organization's decision to link to The Journal's website will not be a barrier to The Journal's willingness to post this Announcement or Event.

Submissions for the Announcements and Upcoming Events section must include the following information (* = required):

Event Title *

Dates *

Host/Organizer/Sponsor *

Location *

Webpage *

Supplements

The Journal of Pediatrics publishes funded supplements after approval and review by the Editorial Office. Initial inquiries and proposals for supplements should be directed to

Brian Jenkins, Senior Supplements Editor

Elsevier Supplements Department

360 Park Avenue South

New York, NY 10010

Tel: (212)462 1924

Fax: (212)462 1935

E-mail: b.jenkins@elsevier.com

Other Article Types

Article types that are not detailed above (Editorials, 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics, The Editors' Perspectives, Current Best Evidence, European Paediatric Association Pages) cannot be submitted without a direct request from the Editors of The Journal of Pediatrics.

Guidelines for Reviewers

By becoming familiar with the resources and guidelines available to reviewers, authors can write their manuscripts based on the criteria by which the reports will be judged. Reviewer resources and guidelines specific to The Journal of Pediatrics provide authors with detailed requirements and expectations that may increase their manuscript's potential for acceptance.

Have you been asked to review a manuscript for The Journal of Pediatrics? Are you interested in becoming a reviewer for The Journal of Pediatrics? Please review our reviewer resources and guidelines to get started. Contact the editorial office at journal.pediatrics@cchmc.org with any questions.

Books for Review

The Journal of Pediatrics does not publish book reviews. Books sent to the Editor will not be returned.

Decisions

Authors will receive e-mail notification from the Editorial Office of The Journal of Pediatrics after a decision has been made. It is very rare that peer-reviewed manuscripts are accepted upon initial submission. Requesting a revised manuscript should be seen as a positive step towards potential publication (although requesting a revision does not guarantee acceptance). We request that all revised manuscripts are submitted 4 weeks from the date of the revise decision. If you are unable to submit your revision in 4 weeks, we require that you send an e-mail to journal.pediatrics@cchmc.org, explaining why you are unable to submit a revision within the allotted time, as well as when you anticipate submitting the revision. We will then determine the merit of the requested extension.

All accepted manuscripts are subject to editorial revision and shortening. Authors should avoid redundancy between sections of text and between illustrations and text. Due to page limitations, the Editors may decide that figures, appendices, tables, acknowledgments, and

other material will be published in the online version of The Journal and referenced in the print edition. Elsevier will automatically deposit any manuscripts that received funding from the National Institutes of Health (NIH) directly to PubMed Central as a service to authors, provided that NIH funding is declared on the title page of the manuscript and Elsevier's copyright form. Following the deposit by Elsevier, authors will receive further communications from the NIH with respect to the submission. Additional information is available at <http://www.elsevier.com/about/publishing-guidelines/policies/open-access-policies/funding-body-agreements/elsevier-nih-policy-statement>.

Content Innovations

Inquiries Regarding Decisions

All inquiries concerning manuscript decisions should be in writing from the designated corresponding author (journal.pediatrics@cchmc.org). The complete manuscript file will be forwarded to the appropriate Editor for response to the inquiry. The Editors are not available for telephone calls regarding decisions.

Release to Media/Embargo Policy

It is a violation of the copyright agreement to disclose the findings of an accepted manuscript to the media or the public before publication in The Journal of Pediatrics. Information in the manuscript may be announced when it is published on The Journal's website. Please notify the Editorial Office if your institution anticipates writing and distributing a press release regarding an accepted article.

Copyright and Authors' Rights

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including com-

pilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

Elsevier's copyright and authors' rights policies can be found at <http://www.elsevier.com/journal-authors/author-rights-and-responsibilities>.

Elsevier Supports Responsible Sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Share Links

The corresponding author will, at no cost, receive a customized Share Link providing 50 days of free access to the final published version of the article on ScienceDirect. The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including e-mail and social media, after the article has published online (see Release to Media/Embargo Policy). For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form that is sent after the manuscript is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's Webshop Corresponding authors who have published their article as Open Access do not receive a Share Link because their final published version of the article is freely available on ScienceDirect and jped.s.com and can be shared through the article DOI link (see Open Access Policy).

RESEARCH DATA

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and

reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article.

When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page . For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to Mendeley Data. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the Mendeley Data for journals page.

Data Statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. Data sharing statements should be included on the title page.

If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the Data statement page.

As of July 1, 2018, manuscripts submitted to ICMJE journals that report the results of clinical trials must contain a data sharing statement. Such data sharing statements must indicate the following: whether individual deidentified participant data(including data dictionaries) will be shared; what data in particular will be shared; whether additional, related documents will be available (e.g., study protocol, statistical analysis plan, etc.); when the data will become available and for how long; by what access criteria data will be shared (including with whom, for what types of analyses, and by what mechanism). Additional information and examples of data sharing statements can be found here.

Open Access Policy

Authors wishing to publish open access can choose to publish open access in The Journal of Pediatrics: X, the open access mirror journal of The Journal of Pediatrics. One, unified editorial team manages the peer-review for both titles using the same submission system. The difference between the journals is the access model under which the journals will publish your work and the indexation status. The Journal of Pediatrics: X will be indexed in Scopus if the parent is also indexed there; if the parent is indexed in MEDLINE, then The Journal of Pediatrics: X will also be eligible for fast inclusion in PubMed Central. However, please note that The Journal of Pediatrics: X will not have a CiteScore or Impact Factor initially. Applications for inclusion in Science Citation Index / Social Sciences Citation Index and any other relevant citation indexing databases will be made as soon as possible. The author's choice of publishing model will determine in which journal, The Journal of Pediatrics or The Journal of Pediatrics: X, the accepted manuscript will be published. The choice of publishing model will be blinded to referees, ensuring the editorial process is identical.

CrossMark

The Journal of Pediatrics is pleased to announce the implementation of CrossMark, beginning with the August 2014 issue. CrossMark is a multipublisher initiative to provide a standard way for readers to locate the current version of an article. By implementing CrossMark, The Journal and Elsevier are committing to maintaining the content it publishes and alerting readers to changes if and when they occur. Clicking on the CrossMark logo will indicate whether an article is current or updates have been published. Additional information about CrossMark can be found on CrossMark's website (<http://www.crossref.org/crossmark/>), as well as The Editors' Perspective published in the August 2014 issue of The Journal ([http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(14\)00537-X/fulltext](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(14)00537-X/fulltext)).

Retraction Guidelines from the Committee on Publication Ethics (COPE)

The retraction guidelines published by the Committee on Publication Ethics (COPE) can be found at http://publicationethics.org/files/u661/Retractions_COPE_gline_final_3_Sept_09__2_.pdf

Journals and Institutions on Research Integrity Cases from the Committee on Publication Ethics (COPE)

Guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE) regarding cooperation between research institutions and journals on research integrity cases can be found at http://publicationethics.org/files/Research_institutions_guidelines_final.pdf.

Checklist for Manuscripts

Review Guide for Authors and instructions for submitting manuscripts through Elsevier Editorial System (EES), the electronic submission website at <http://ees.elsevier.com/jpeds>.

Please click here to find a table describing article types that appear in The Journal of Pediatrics.

- Cover letter

- o Disclosure of prior publications or submissions (excluding rejected submissions) with any overlapping information, including studies and patients; a copy of the work(s) must be uploaded. Although poster presentations and abstracts are not considered duplicate publication, they should be stated in the cover letter. If there are no prior publications or submissions with any overlapping information, provide the following statement: "There are no prior publications or submissions with any overlapping information, including studies and patients." Additional information is available at <http://jpeds.com/authorinfo#dup>;
- o A statement of any

potential conflict of interest, real or perceived; this includes a description of the role of the study sponsor(s), if any, in: (1) study design; (2) the collection, analysis, and interpretation of data; (3) the writing of the report; and (4) the decision to submit the paper for publication. Include statements even when the sponsor had no involvement in the above matters. This information must also appear on the title page of the manuscript. Additional information is available at <http://jpediatrics.com/authorinfo#conf>.

- Authorship Agreement and Contribution form
 - o One form completed and signed by all authors uploaded at initial submission
- Title page
 - o Title of article;
 - o Full name(s), academic degrees, and affiliations of authors;
 - o Name, address, e-mail address, telephone and fax numbers of corresponding author;
 - o Name of reprint request author or notation of no reprints;
 - o List of key words not in the title;
 - o Source of funding and conflict of interest statement, if applicable;
- Abstract (double-spaced), structured (less than 250 words) for Original Article or unstructured (50 words) for Brief Reports
- Article proper (double-spaced), including
 - o List of abbreviations (double-spaced)
 - o References (double-spaced), on a separate page
 - o Figure legends (double-spaced), on a separate page
- Tables including title (double-spaced), each on a separate page, saved as a separate file
- Illustrations, each saved as a separate file; saved and uploaded as a separate file
- Letter(s) of permission to reproduce previously published material in all forms and media-must be mailed or scanned and e-mailed
- Letters of permission to publish patient photographs in all forms and media-must be mailed or scanned and e-mailed
- Copies of prior and/or in press publications

Updated April 2019