

Observação da mortalidade em recém-nascidos prematuros extremos relacionada a condições de baixa ou alta suplementação de oxigênio para além da faixa alvo de saturação: Uma revisão bibliográfica



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.004-028>

Jaqueline Fernanda Felix Bertoncelo

Graduação em Fisioterapia, HU-FMJ
E-mail: jaqueline.bertoncelo@outlook.com

Alex Oliveira

Doutor em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de Jundiaí
E-mail: ftalexoliveira@gmail.com

RESUMO

A prematuridade é definida como nascimento que acontece antes de 37 semanas gestacionais, estando muitas vezes associada a necessidade de suplementação de oxigênio, porém o alvo de saturação dessa população é discutível sendo ainda amplamente debatida, e alguns desfechos negativos foram apontados. Este estudo tem como objetivo revisar sistematicamente a literatura disponível e avaliar a mortalidade associada a uma faixa alvo de

saturação baixa e alta em recém-nascidos prematuros extremos, e os desfechos secundários associadas as suas respectivas faixas de saturação pré-estabelecidas. A revisão foi realizada a partir dos estudos elegíveis encontrados através de pesquisa nos bancos de dados Pubmed e Scielo. Alguns desfechos negativos foram apontados, como retinopatia da prematuridade, paralisia cerebral, comprometimento no neurodesenvolvimento, septicemia, enterocolite necrotizante, elevação de pressão arterial sistólica persistente na idade adulta, hiper-reatividade brônquica a longo prazo e morte. A mortalidade está frequentemente relacionada a níveis inferiores de saturação se fazendo relevante compreender essa associação para melhor definir uma faixa alvo de saturação que minimize as complicações relacionadas nesta população.

Palavras-chave: Saturação de oxigênio, Recém-nascido prematuro, Mortalidade.

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade é definida como nascimento que acontece antes de 37 semanas gestacionais, sendo subdividida em: prematuridade moderada quando o nascimento ocorre entre 26 e 32 semanas de gestação, muito prematuro nascidos entre 28 e 31 semanas gestacionais e extremamente prematuros os nascidos abaixo de 28 semanas. A agência nacional de saúde (ANS) relata que 11,7% dos partos realizados no Brasil acontecem antes da 37^o semana gestacional, fazendo com que o país ocupe o 10^o lugar no ranking mundial de prematuridade .

Nesta população supracitada nos deparamos, entre outras condições, com imaturidade do seu sistema respiratório resultando frequentemente em episódios de apneia, padrão respiratório irregular, quedas de saturação, hipoxemia intermitente, dentre outros, sendo então amplamente utilizada a suplementação de oxigênio. ¹⁻³

Porém o alvo de saturação para os recém-nascidos prematuros extremos ainda é incerta e vem sendo debatida, visto que a hiperoxemia e hipoxemia trazem riscos significantes, e especificamente



nesta população alguns desfechos negativos foram apontados, como retinopatia da prematuridade, paralisia cerebral, comprometimento no neuro-desenvolvimento, septicemia, enterocolite necrotizante, elevação de pressão arterial sistólica persistente na idade adulta e mortalidade¹⁻⁷.

Não é apenas oxigenoterapia de uso inadvertido que está relacionada ao alto estresse oxidativo nos recém-nascidos prematuros, existem outros fatores contribuintes para esta condição como estarem expostos a inflamação, frequentes transfusões de sangue, nutrição parenteral e terem um sistema de defesa pouco desenvolvido em relação ao estresse oxidativo, sendo possível então compreender a multifatorialidade dessa condição, entretanto ter o controle adequado da suplementação de O₂ é uma das abordagens fundamentais para reduzir o estresse oxidativo.⁵

A oximetria de pulso é a ferramenta mais comumente utilizada e apropriada para monitorizar a saturação de O₂ beira leito sendo possível nortear a titulação do oxigênio suplementar para fornecê-lo adequadamente ao paciente.³⁻⁶

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo revisar sistematicamente a literatura disponível e avaliar se a mortalidade está associada a um desvio da faixa alvo de saturação, baixa e ou alta em recém-nascidos prematuros extremos, assim como os desfechos secundários associadas as suas respectivas faixas de saturação pré-estabelecidas.

2 MÉTODO

Refere-se a uma revisão bibliográfica elaborada com a finalidade de avaliar, como desfecho primário o índice de mortalidade associada aos alvos de saturação altas e baixas em recém-nascidos pré-termos extremos.

A consulta dos descritores foi efetuada nos descritores em ciência da saúde (Decs), sendo encontrados os seguintes descritores “saturação de oxigênio”, “recém-nascido prematuro”, “mortalidade”, “Oxygen saturation”, “infante, premature” e “mortality”

Posteriormente foi efetuada a busca nas bases de dados Pubmed e Scielo. A pesquisa na pubmed foi feita com a seguinte combinação “Oxygen saturation and infant premature”, resultando inicialmente em 1480 artigos, dos quais após a leitura dos títulos e resumos foram escolhidos 21 para leitura na íntegra. Com a aplicação de filtros (texto completo, ensaio clínico, meta análise, teste controlado e randomizado, sendo publicado nos últimos 5 anos) a essa combinação de descritores, este número reduziu para 109 resultados. Depois da leitura dos títulos restaram 6 trabalhos, sendo realizada a leitura dos resumos e assim elegidos 3 para a leitura na completa. Realizando as mesmas associações de descritores com a data de publicação estendida para os últimos 10 anos foram achados 16 resultados e selecionados 4 artigos para leitura na íntegra. Outra combinação realizada nessa base de dados foi “Oxygen saturation and infant premature and mortality”, aplicados os mesmos filtros supracitados, com 8 resultados, após a leitura dos títulos e resumos foi selecionado um artigo para a leitura completa.



A pesquisa na Base de Dados Scielo foi realizada com o descritor “recém-nascido prematuro”, com 477 resultados, após a leitura dos títulos 3 artigos foram selecionados para leitura na integra. Sendo assim, para essa revisão foram utilizados 5 artigos.

3 RESULTADOS

Tabela 1: Associação da mortalidade a faixa alvo de saturação

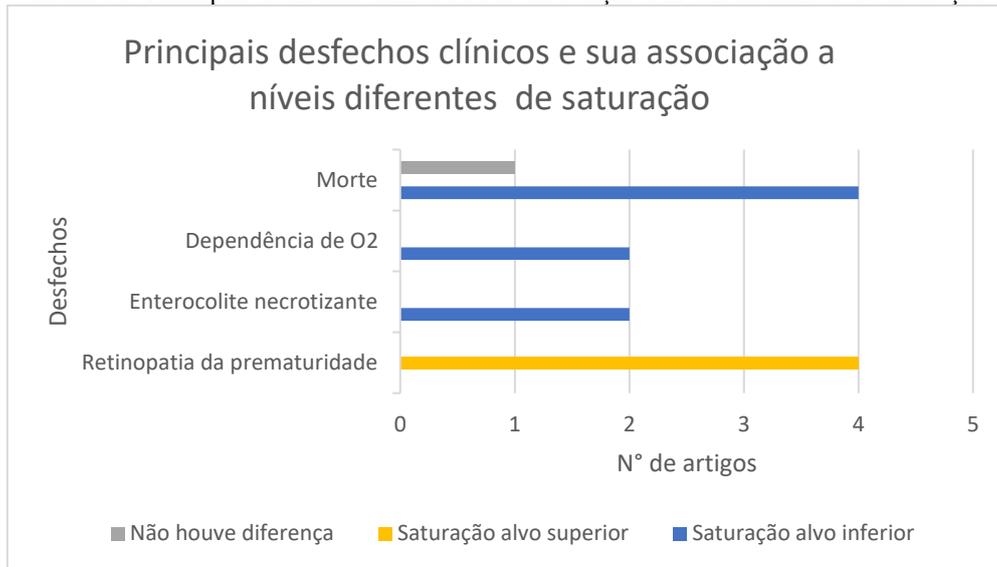
Autores/ano	Tipo de estudo	Características da amostra	Saturação alvo	Resultados significativos
Oren et al ⁷ (2020)	Coorte	387 Recém-nascidos de 24-27 semanas e 6 dias foram incluídos na análise, randomizados para alvo de saturação inferior e superior	Inferior: 85-89% Superior: 91-95%	A taxa de mortalidade foi similar entre os grupos.
BOOST II ¹³ (2013)	Ensaio clínico randomizado e controlado	2448 recrutados, nascidos antes de 28 semanas de idade gestacional	Inferior: 85-89% Superior: 91-95%	A mortalidade se mostrou maior no grupo com saturação alvo inferior em relação a um grupo com alvo superior.
Schmidt et al ¹⁴ (2013)	Estudo duplo cego randomizado	1201 bebês de 23 semanas até 27 semanas e 6 dias	Inferior: 85-89% Superior: 91-95%	51,6% lactentes da faixa alvo inferior morreram ou apresentaram deficiência, em relação à 49,7% do grupo com saturação alvo entre 91 e 95%
² BOOST-II (2016)	Ensaio clínico randomizado	Envolveu 15 centros australianos e 34 do Reino Unido	Inferior: 85-89% Superior: 91-95%	Taxa de incapacidade e morte foram mais frequentes no grupo com alvo de saturação inferior
Walsh et al ¹⁵ 2016	Ensaio clínico randomizado	1316 bebês incluídos, divididos em grupos AIG e FIG.	Inferior: 85-89% Superior: 91-95%	237 de 1316 crianças incluídas no estudo morreram, sendo 37 lactentes FIG e 200 AIG.

Legenda: IG - idade gestacional; Fio2 - Fração inspirada de oxigênio; FIG – pequeno para idade gestacional; AIG – adequado para idade gestacional

Fonte: tabela desenvolvida pelos próprios autores



Gráfico 1 :Principais desfechos clínicos e sua associação a níveis diferentes de saturação



Legenda: Dependência de O2: necessidade de oxigênio suplementar após 36 semanas; Saturação alvo inferior:85% à 89%, saturação alvo superior:91% à 95%.

Fonte: Gráfico desenvolvido pelos próprios autores

Os principais desfechos negativos aparecem associados a alvos inferiores de saturação, sendo apenas a retinopatia da prematuridade relacionada frequentemente a níveis superiores de saturação. Outros desfechos encontrados não tiveram diferença estatística relevante entre os alvos de saturação observados, como hemorragia intraventricular, persistência do canal arterial, perda auditiva, cegueira, atraso cognitivo, entre outros.

4 DISCUSSÃO

A prematuridade extrema é definida como nascimento ocorrido entre 22 e 28 semanas de idade gestacional, diversas condições se relacionam a ocorrência da prematuridade, tendo como exemplo fatores genéticos, ambientais e relacionados à gestação.¹⁰

A prematuridade é considerada causa importante de morte neonatal, outrossim essa população apresenta um desenvolvimento fetal incompleto o que traz maiores riscos de morbimortalidade, além de outros fatores que se desenvolvem decorrentes destas condições, como maior manipulação, necessidade de procedimentos invasivos, permanência prolongada em unidades neonatais, considerando também o fato de estarem mais sujeitos a infecções.^{8,9,10} Essas situações podem suscitar sequelas no desenvolvimento, neurológicas, oftalmológicas ou pulmonares.¹⁰ No que se refere ao sistema respiratório, devido esta imaturidade e sequelas, a suplementação de oxigênio é amplamente utilizada e necessária, porém ainda um desafio quanto ao alvo de saturação ideal para esta população específica.

A hipoxia pode ser definida como a oferta insuficiente de O2 para as demandas dos tecidos, se opondo a hiperoxia que corresponde a oferta excessiva de O2 em relação a demanda.¹¹



Na tentativa de evitar períodos de hipóxia nos pacientes é possível que os profissionais exponham os pacientes a hiperoxemia, sendo considerada uma condição iatrogênica, do qual o corpo não tem mecanismos para lidar, visto que isso não ocorre na natureza .^{11,12}

Em 1950 estudos mostravam que a oferta de O₂ sem restrição associava-se a maiores taxas de retinopatia da prematuridade. Por outro lado, a menor oferta relacionava-se a maior mortalidade. Vários estudos apontam a retinopatia como um achado associado a saturação alvo inferior, e seu tratamento comumente é eficiente, mas pode estar associado a causa de outras anormalidades oculares que interferem na qualidade de sobrevivência. A enterocolite necrotizante é um achado consistente do grupo de saturação alvo inferior, requerendo procedimento cirúrgico e possivelmente associado a morte .¹³

Oren et al ⁷ (2020) em seu estudo que consistiu na análise dos dados numa coorte de 387 crianças na idade escolar, analisando saturação de oxigênio e pressão arterial, foram separados em 2 grupos de forma aleatória, sendo um grupo com saturação alvo superior e outro com alvo de saturação superior, 85-89% e 91-95% respectivamente, O grupo com alvo mais alto de saturação teve mais relatos de retinopatia da prematuridade e displasia broncopulmonar. A proporção de mortalidade não diferiu nos dois grupos, tendo uma taxa de sobrevivência de 94-96%.

Outro estudo apresenta resultado parecido, onde através de um estudo duplo cego randomizado, realizado em 25 hospitais, o desfecho primário observado foi morte antes de 18 meses (idade corrigida) ou sobrevivência com atraso cognitivo ou de linguagem, perda auditiva bilateral e deficiência motora grossa. Entre os 1201 bebês analisados, as saturações de O₂ mais baixas e mais altas estabelecidas previamente não diferiram significativamente na taxa de morte ou incapacidade, apresentando em seus resultados uma taxa de mortalidade de 16,6% no grupo alvo inferior e 15,3% no grupo superior. ¹⁴

Diferente da amostra do estudo BOOST II (2013) que consistiu em avaliar 2448 bebês (Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia) randomizados em grupo de saturação alvo superior pré-estabelecida entre 91 e 95% e inferior entre 85 e 89%. Nos resultados apresentados houve diferença na taxa de mortalidade entre os grupos, sendo o grupo inferior associado a 23,1% de mortalidade antes da alta hospitalar, comparada a 15,9% do grupo com saturação alvo superior. O autor ainda ressalta que 14 bebês que tinham meta de saturação entre 85-89% necessitaram reajustar o alvo de saturação para um limite superior afim de evitar óbito. Neste estudo a retinopatia teve maior associação a saturação mais alta (13,5%). Casos de enterocolite necrotizante que necessitaram de intervenção cirúrgica ou foram causa de morte foram mais associados ao grupo alvo inferior, correspondendo a 10,4% da população. Assim que a análise do estudo mostrou maior associação de morte a faixa alvo inferior de saturação, o estudo foi encerrado precocemente

No estudo realizado em 15 centros australianos e 34 do Reino Unido, assim como em outros estudos já citados ,os oxímetros foram modificados para que a leitura verdadeira não fosse identificada



pelos observadores ,sendo exibida uma saturação com 3 pontos percentuais a mais e a menos no grupo de saturação alvo inferior e superior respectivamente .Na amostra australiana 2454 pacientes foram avaliados para elegibilidade ,sendo 2228 elegíveis e deste 1135 foram submetidos à randomização ,destes 568 participaram no alvo inferior e 567 em um grupo de alvo superior .No Reino Unido ,973 bebês foram inscritos ,separados aleatoriamente em 366 para o grupo alvo inferior e 357 com alvo superior. Os autores relatam que as características basais da população eram semelhantes entre os grupos. Em ambos os ensaios, com oxímetros revisados ou não, taxa de incapacidade e morte foram mais frequentes no grupo com alvo de saturação inferior. As principais causas de morte relatadas incluíam enterocolite necrotizante, sepse, hemorragia intraventricular e doença pulmonar crônica .²

Walsh et al ¹⁵ (2016), faz associação não apenas a níveis alvos de saturação, mas também à relação entre o peso e a idade gestacional e sua possível correlação com a mortalidade em recém-nascidos prematuros. 1316 pacientes foram incluídos sendo 1220 lactentes adequados para idade gestacional (AIG) e 96 PIG (pequeno para idade gestacional) ,237 crianças morreram, sendo 37 lactentes PIG e 200 AIG.

O grupo PIG teve maior índice de mortalidade associada a saturação alvo inferior, correspondente a 56,1%, comparada a 25,5% de mortalidade no grupo com alvo superior. Bebês AIG, mesmo sendo expostos a alvo inferior de saturação não apresentaram a mesma mortalidade, o que normalmente não é diferenciado nas análises dos trabalhos anteriormente citados. O autor sugere que bebês considerados pequeno para idade gestacional podem apresentar hipóxia ainda no período intraútero refletindo no seu controle respiratório ou afetando a resistência vascular pulmonar, gerando o aumento da vulnerabilidade a alvos inferiores de saturação. ¹⁵

Outro achado é apontado no estudo de Di Fiore et al ¹ (2019),que constitui-se na coleta de dados de uma coorte em Ohio, formada por 137 recém nascidos prematuros com idade gestacional entre 24 e 28 semanas ,o desfecho primário buscado neste trabalho objetivou observar o uso de medicamento para asma nos dois primeiros anos de vida, sendo de forma geral observado o uso em 46% dos pacientes, a displasia broncopulmonar (DBP) também associou-se ao uso de medicamentos , a hipoxemia intermitente nos primeiros 3 a 7 dias pode ser associada a morbidade respiratória a longo prazo ,sugerindo esses episódios de hipoxemia associados a suplementação de oxigênio predispõe hiperreatividade a longo prazo.

Entre 2005 e 2007 a colaboração denominada NeOprom (Neonatal oxigen prospective meta – analysis) que incluiu 5 estudos randomizados comparando a saturação alvo inferior e superior em relação aos seus efeitos em bebês prematuros. Concluindo em concordância com outros estudos aqui citados que a SPO2 baixa pode estar associada a maior mortalidade e enterocolite necrotizante e saturação mais alta relacionada a retinopatia da prematuridade.¹⁶



A faixa de saturação alvo inferior e superior variou entre 85-89% e 91-95% respectivamente, sendo que faixas intermediárias não foram abordadas nos trabalhos revisados, comparando a uma faixa alvo superior, sendo que atualmente as evidências sugerem que a saturação entre 91-95 % é mais segura e com menor associação a morte em recém-nascidos prematuros extremos .¹²

Diante do exposto sugere-se ainda mais pesquisas que elucidem o assunto, levando em considerações as diferentes características basais dos prematuros extremos e outras faixas de saturação, visto que todos os trabalhos se baseiam na mesma faixa de saturação.

5 CONCLUSÃO

Em conformidade com a revisão bibliográfica discorrida, a mortalidade em recém-nascidos pré-termo possui maior relação com alvo de saturação inferior, embora em alguns estudos a diferença não seja estatisticamente significativa.

Uma oferta inadequada de oxigênio nesta população pode resultar em desfechos desfavoráveis, como enterocolite necrotizante, objetivando alvo de saturação inferior , e com alvo de saturação superior encontra-se com maior frequência a ocorrência de retinopatia da prematuridade, podendo citar também paralisia cerebral, comprometimento no neuro desenvolvimento, septicemia, elevação de pressão arterial sistólica persistente na idade adulta sendo estes não associados significativamente à uma faixa específica de saturação .

Novos estudos com perspectivas práticas poderão trazer mais informações acerca deste tema, sobretudo neste público de pacientes recém nascidos que podem, por pequenos ajustes, não sofrerem posteriormente por prejuízos permanentes.



REFERÊNCIAS

Di Fiore JM, Dylag AM, Honomichl RD, Hibbs AM, Martin RJ, Tatsuoka C, Raffay TM. Early inspired oxygen and intermittent hypoxemic events in extremely premature infants are associated with asthma medication use at 2 years of age. *J Perinatol*. 2019 Feb;39(2):203-211. doi: 10.1038/s41372-018-0264-y. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30367103; PMCID: PMC6351157.

BOOST-II Australia and United Kingdom Collaborative Groups; Tarnow-Mordi W, Stenson B, Kirby A, Juszczak E, Donoghoe M, Deshpande S, Morley C, King A, Doyle LW, Fleck BW, Davis PG, Halliday HL, Hague W, Cairns P, Darlow BA, Fielder AR, Gebiski V, Marlow N, Simmer K, Tin W, Ghadge A, Williams C, Keech A, Wardle SP, Kecskes Z, Kluckow M, Gole G, Evans N, Malcolm G, Luig M, Wright I, Stack J, Tan K, Pritchard M, Gray PH, Morris S, Headley B, Dargaville P, Simes RJ, Brocklehurst P. Outcomes of Two Trials of Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2016 Feb 25;374(8):749-60. doi: 10.1056/NEJMoa1514212. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26863265.

Sanoj. K.M. Ali, Nancy Mohammed, Nadia Qureshi, Samir Gupta, Oxygen therapy in preterm infants: recommendations for practice, Paediatrics and Child Health, Volume 31, Issue 1, 2021, Pages 1-6, ISSN 1751-7222, <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.10.001>.

Foglia EE, Carper B, Gantz M, DeMauro SB, Lakshminrusimha S, Walsh M, Schmidt B; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association between Policy Changes for Oxygen Saturation Alarm Settings and Neonatal Morbidity and Mortality in Infants Born Very Preterm. *J Pediatr*. 2019 Jun;209:17-22.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.01.048. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30961990; PMCID: PMC6535348.

van Zanten HA, Tan RN, van den Hoogen A, Lopriore E, te Pas AB. Compliance in oxygen saturation targeting in preterm infants: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2015 Dec;174(12):1561-72. doi: 10.1007/s00431-015-2643-0. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26468116; PMCID: PMC4662723.

SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network; Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Schibler K, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID 3rd, Piazza AJ, Sánchez PJ, Morris BH, Laroia N, Phelps DL, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Ehrenkranz RA, Watterberg KL, Higgins RD. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1959-69. doi: 10.1056/NEJMoa0911781. Epub 2010 May 16. PMID: 20472937; PMCID: PMC2891970.

Oren MS, Ianus V, Vohr BR, Hintz SR, Do BT, Das A, Shankaran S, Higgins RD, Watterberg KL; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal oxygen saturations and blood pressure at school-age in children born extremely preterm: a cohort study. *J Perinatol*. 2020 Jun;40(6):902-908. doi: 10.1038/s41372-020-0619-z. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32111975; PMCID: PMC7260090.

Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2151-61. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1. Epub 2012 May 11. Erratum in: *Lancet*. 2012 Oct 13;380(9850):1308. PMID: 22579125.

Araújo BF de, Zatti H, Madi JM, Coelho MB, Olmi FB, Canabarro CT. Análise da morbiletalidade neonatal em recém-nascidos pré-termo tardios. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2012 May;88(3):259-66. Available from: <https://doi.org/10.2223/JPED.2196>



Oliveira Pessoa Tiara Aida, de Godoy Martins Christine Baccarat, Aguiar Lima Fernanda Cristina, Munhoz Gaíva Maria Aparecida. O crescimento e desenvolvimento frente à prematuridade e baixo peso ao nascer. *av.enferm.* [Internet]. setembro de 2015 [citado em 05 de julho de 2023]; 33(3): 401-411. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-45002015000300008&lng=en. <https://doi.org/10.15446/av.enferm.v33n3.44425> .

Andresen JH, Saugstad OD. Oxygen metabolism and oxygenation of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Apr;25(2):101078. doi: 10.1016/j.siny.2020.101078. Epub 2020 Jan 17. PMID: 32037265.

Sola A, Golombek SG, Montes Bueno MT, Lemus-Varela L, Zuluaga C, Domínguez F, Baquero H, Young Sarmiento AE, Natta D, Rodriguez Perez JM, Deulofeut R, Quiroga A, Flores GL, Morgues M, Pérez AG, Van Overmeire B, van Bel F. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia? *Acta Paediatr.* 2014 Oct;103(10):1009-18. doi: 10.1111/apa.12692. Epub 2014 Jul 28. PMID: 24838096; PMCID: PMC4225465.

BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group; Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszcak E, Askie L, Battin M, Bowler U, Broadbent R, Cairns P, Davis PG, Deshpande S, Donoghoe M, Doyle L, Fleck BW, Ghadge A, Hague W, Halliday HL, Hewson M, King A, Kirby A, Marlow N, Meyer M, Morley C, Simmer K, Tin W, Wardle SP, Brocklehurst P. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2013 May 30;368(22):2094-104. doi: 10.1056/NEJMoa1302298. Epub 2013 May 5. PMID: 23642047.

Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, Solimano A, Roberts RS; Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 May 22;309(20):2111-20. doi: 10.1001/jama.2013.5555. PMID: 23644995.

Walsh MC, Di Fiore JM, Martin RJ, Gantz M, Carlo WA, Finer N. Association of Oxygen Target and Growth Status With Increased Mortality in Small for Gestational Age Infants: Further Analysis of the Surfactant, Positive Pressure and Pulse Oximetry Randomized Trial. *JAMA Pediatr.* 2016 Mar;170(3):292-4. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3794. PMID: 26746140; PMCID: PMC5292772.

Huizing MJ, Villamor-Martínez E, Vento M, Villamor E. Pulse oximeter saturation target limits for preterm infants: a survey among European neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr.* 2017 Jan;176(1):51-56. doi: 10.1007/s00431-016-2804-9. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27853941; PMCID: PMC5219014.