



**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**  
**UNESP- UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

**Letícia Dias Berriel**

**Impacto do uso de CPAP em sala de parto sobre a incidência  
de displasia broncopulmonar e óbito em prematuros de  
muito baixo peso.**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de  
Botucatu, para obtenção do título de Mestre  
em Medicina.

Orientador: Prof. Associado João Cesar Lyra

**BOTUCATU – SÃO PAULO**

**2020**

Letícia Dias Berriel

**Impacto do uso de CPAP em sala de parto sobre a incidência  
de displasia broncopulmonar e óbito em prematuros de  
muito baixo peso.**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de  
Botucatu, para obtenção do título de Mestre  
em Medicina.

Orientador: Prof. Associado João Cesar Lyra

**BOTUCATU – SÃO PAULO**

**2020**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Berriel, Letícia Dias.

Impacto do uso de CPAP em sala de parto sobre o prognóstico em curto prazo de prematuros de muito baixo peso / Letícia Dias Berriel. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: João Cesar Lyra  
Capes: 40101088

1. Recém-nascidos - Peso baixo. 2. Prematuros.  
3. Displasia broncopulmonar. 4. Ressuscitação. 5. Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas.

Palavras-chave: Displasia broncopulmonar; Prematuro;  
Prognóstico; Recém-nascido; Ressuscitação.

# Agradecimentos

*Ao meu orientador e mentor, Prof. João Cesar Lyra, pela dedicação e disponibilidade. As professoras Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo e Maria Regina Bentlin pela contribuição inestimável à minha formação e na elaboração deste trabalho. A toda minha família, amigos, assistentes e residentes, obrigada pela compreensão e apoio.*

*“Há escolas que são gaiolas e há escolas que são asas. (...) Escolas que são asas não amam pássaros engaiolados. O que elas amam são pássaros em vôo. Existem para dar aos pássaros coragem para voar. Ensinar o vôo, isso elas não podem fazer, porque o vôo já nasce dentro dos pássaros. O vôo não pode ser ensinado. Só pode ser encorajado.”*

*Rubem Alves*

# ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO -----	6
2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE DO ESTUDO -----	11
3. OBJETIVOS -----	12
3.1 Geral -----	12
3.2 Específicos -----	12
4. MATERIAL E MÉTODOS -----	12
4.1 Critérios e definições adotados -----	13
4.2 Análise estatística -----	14
4.3 Aspectos éticos -----	14
5. RESULTADOS -----	15
6. DISCUSSÃO -----	23
7. CONCLUSÃO -----	31
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS -----	32
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	33
10. ANEXOS -----	37

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Recém-nascidos prematuros (RN PT) de muito baixo peso (MBP) frequentemente necessitam de assistência respiratória ao nascer. Um suporte ventilatório bem-sucedido nesta fase pode ter impacto positivo no prognóstico e sobrevida desses pacientes.

**OBJETIVOS:** Comparar PT-MBP com ou sem uso de CPAP em sala de parto (SP), em relação ao tipo de assistência ventilatória necessária durante a internação e aos desfechos DBP e/ou óbito.

**MATERIAL E MÉTODO:** Estudo observacional de uma coorte retrospectiva, cujos dados foram coletados de forma prospectiva, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (janeiro/2011-dezembro/2019). Incluídos PT menores que 34 semanas de idade gestacional (IG), com peso de nascimento até 1500g, nascidos no serviço. Não foram incluídos os óbitos das primeiras 24 horas de vida e excluídos os RNs com malformações maiores e infecções congênitas. Os PT foram divididos em três grupos de acordo com o suporte ventilatório em SP, sendo: G1:CPAP sim, G2:CPAP não, G3:intubação (IOT); e subdividido em três faixas de IG: < 29; entre 29-32 e  $\geq$  32 semanas. Avaliadas variáveis maternas, gestacionais e as relacionadas à assistência ventilatória e às morbidades neonatais. Os principais desfechos foram óbito durante a internação, DBP ou a combinação de ambos. Realizada análise descritiva com testes paramétricos e não paramétricos e modelo de regressão logística para análise das variáveis de associação ( $\alpha=0,05$ ).

**RESULTADOS:** Analisados 362 PT (G1), 83 (G2) e 187 (G3). Os PT intubados em SP foram os de menor peso e IG. Em comparação aos grupos com e sem CPAP em SP (G1 e G2), o grupo intubado (G3) foi o que mais frequentemente utilizou ventilação mecânica (VM) (G1:48%; G2:62%; 98%;  $p<0,05$ ), mais tempo permaneceu em VM ( $p<0,05$ ), além de maior tempo sob oxigenoterapia ( $p<0,05$ ). O grupo intubado apresentou maiores taxas de óbito e de DBP, sem diferença nos desfechos entre G1 e G2. Nos PT < 29 semanas a mortalidade e o desfecho combinado morte ou DBP foram maiores no G3; nos PT entre 29 e 32 sem todos os desfechos foram maiores no G3 e nos PT  $\geq$  32 semanas todos os grupos foram semelhantes quanto aos desfechos. Na análise multivariada, a intubação em SP aumentou a chance de morte e de DBP de forma independente. O tempo de ventilação mecânica associou-se com maior chance para o óbito e o tempo de oxigênio com maior chance para DBP. A não utilização de ventilação mecânica invasiva foi fator protetor para DBP.

**CONCLUSÃO:** Não houve diferença entre os grupos com e sem CPAP em relação aos desfechos estudados, porém, o grupo intubado em SP, comparado aos demais, apresentou maior mortalidade e maior incidência de DBP e DBP/óbito.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Very low birth weight (VLBW) premature newborns (PN) often require respiratory assistance at birth. Successful ventilatory support at this stage can have a positive impact on the prognosis and survival of these patients. **OBJECTIVES:** To compare PN-VLBW with or without the use of CPAP in the delivery room (SP), in relation to the type of ventilatory assistance required during hospitalization and the BPD and / or death outcomes. **SUBJECTS AND METHODS:** Observational study of a retrospective cohort, which data were collected prospectively, carried out at the “Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP” (January/2011 - December/2019). Including PNs less than 34 weeks of gestational age (GA), with birth weight up to 1500g, born in the service. Deaths in the first 24 hours of life were not included and newborns with major malformations and congenital infections were excluded. PNs were divided into three groups according to the ventilatory support in the DR, being: G1: CPAP yes, G2: CPAP no, G3: TI (Tracheal Intubation); and subdivided into three GI ranges: < 29; between 29-32 and  $\geq 32$  weeks. Maternal, gestational variables and those related to ventilatory care and neonatal morbidities were evaluated. The main outcomes were death during hospitalization, BPD or a combination of both. Descriptive analysis was performed with parametric and non-parametric tests and a logistic regression model to analyze the association variables ( $\alpha = 0.05$ ). **RESULTS:** 362 PNs (G1), 83 (G2) and 187 (G3) were analyzed. PNs intubated in the DR were the ones with the lowest weight and GI. Compared to groups with and without CPAP in the DR (G1 and G2), the intubated group (G3) was the one that most frequently used mechanical ventilation (MV) (G1: 48%; G2: 62%; 98%;  $p < 0,05$ ), longer remained on MV ( $p < 0.05$ ) and longer remained on oxygen therapy ( $p < 0.05$ ). The intubated group had higher rates of death and BPD, with no difference in outcomes between G1 and G2. With PNs < 29 weeks, mortality and the combined outcome of death or BPD were higher in G3; in PN between 29 and 32 without all outcomes, they were higher in G3 and in PNs  $\geq 32$  weeks all groups were similar in terms of outcomes. In the multivariate analysis, intubation in DR increased the chance of death and BPD independently. The time of mechanical ventilation was associated with a greater chance of death and the time of oxygen for BPD. Failure to use invasive mechanical ventilation was a protective factor for BPD. **CONCLUSION:** There was no difference between the groups with and without CPAP in relation to the studied outcomes, however, the group intubated in DR, compared to the others, had higher mortality and a higher incidence of BPD and BPD/death.

## 1. INTRODUÇÃO

A taxa de mortalidade infantil vem decaindo nos últimos anos, porém o componente neonatal dessas mortes ainda é relevante. Estudos demonstram que a taxa de mortalidade média diária durante o período neonatal é cerca de trinta vezes maior do que no período pós-neonatal, sendo que 25 a 45% dessas mortes ocorrem no primeiro dia de vida (1,2).

Nos países em desenvolvimento as principais causas de óbito neonatal são a prematuridade (28%), as infecções graves (36%) e as complicações da asfixia perinatal (23%) (2,3). No Brasil, dados mostram que em 2016 houve 317.657 recém-nascidos prematuros, um aumento de 63% em relação à 2006, com 194.783 nascimentos prematuros (4).

Os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (RNPT-MBP) constituem um importante grupo de risco para mortalidade, uma vez que agregam os demais riscos, sendo mais suscetíveis às infecções e à asfixia perinatal, e suas complicações. O nascimento prematuro também acarreta dificuldades de adaptação à vida extrauterina, sendo frequente a necessidade de assistência respiratória nos primeiros minutos de vida.

No Brasil, o índice de nascimentos prematuros é estimado em 11,5%. Em 2017, a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) relatou uma média de 63% de sobrevivência de recém-nascidos prematuros com peso ao nascer abaixo de 1.500g, até um ano de idade (5)

Entre os anos de 2012 e 2014, dados coletados pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, demonstrou que dos 4.352 nascidos vivos com muito baixo peso (nascidos com peso menor que 1500g) entre 23 semanas de idade gestacional e menores que 34 semanas de idade gestacional, 62% foram ventilados com máscara facial ou cânula traqueal e 6% receberam ventilação acompanhada de massagem cardíaca e/ou medicações na sala de parto (6). Diante disso, considera-se que a assistência adequada na sala de parto e a atenção especializada aos recém-nascidos prematuros nas primeiras horas de vida, possa ter impacto positivo no seu prognóstico e sobrevivência.

As peculiaridades fisiológicas do prematuro dificultam o seu processo de adaptação ao nascer, sendo frequente a necessidade de algum tipo de assistência respiratória em sala de parto. Além disso, o processo fisiopatológico das doenças respiratórias e o tipo de suporte utilizado para o seu tratamento podem causar diversos graus de agressão e lesão pulmonar, culminando com o desenvolvimento da displasia broncopulmonar (DBP).

Uma das características do RNPT ao nascimento é a presença de líquido nos pulmões, o que impede ou dificulta as trocas gasosas. O processo de absorção desse líquido ocorre em três diferentes fases que se sobrepõem em diversas áreas do tecido pulmonar (7). Na primeira fase, um gradiente de pressão transpulmonar é fundamental para que corra a condução do líquido em direção às vias aéreas distais, onde é eliminado para o espaço intersticial circundante. Quando o líquido que foi liberado das vias aéreas durante a primeira fase se acumula e, inicialmente, permanece dentro do tecido intersticial, ocorre um aumento das pressões nesse compartimento, o que eleva seu potencial de reentrada para o alvéolo, caracterizando a segunda fase do processo. Após a maior parte do líquido pulmonar ter sido absorvida pelos vasos sanguíneos e linfáticos, se inicia a terceira fase, quando então a troca gasosa passa a ser possível (7). Para que isso ocorra de forma adequada, passa a ter importância a manutenção da expansão alveolar, que dependerá da presença do surfactante na sua superfície. Entre o ar e o fino revestimento do líquido nos alvéolos existe uma força de tensão entre as moléculas que tende a causar o colapamento alveolar, a chamada tensão superficial. Dependendo da quantidade e da qualidade do surfactante presente na superfície essa tensão será neutralizada, permitindo que o alvéolo se mantenha distendido e capaz de promover as trocas gasosas (7).

Passada essa transição imediata, com os pulmões aerados e o líquido retirado do tecido, o processo de ventilação dependerá da maturidade funcional e estrutural do pulmão, dos músculos respiratórios e do arcabouço ósseo da parede torácica (7). Recém-nascidos prematuros apresentam características anatômicas peculiares, como tórax em formato cilíndrico, inserção horizontalizada do diafragma, pouca massa muscular, pulmão com baixa complacência e alta resistência das vias aéreas. Além disso, o pulmão do prematuro possui reduzida superfície de troca, uma rede vascular pouco desenvolvida e deficiência quantitativa e qualitativa do surfactante, o que dificulta a mecânica ventilatória. Todos esses fatores contribuem para a ocorrência de colapso alveolar, causando atelectrauma e vários graus de lesão do epitélio respiratório e do endotélio capilar alveolar, desencadeando uma resposta inflamatória mediada por citocinas. Por sua vez, a inflamação e a lesão pulmonar podem levar ao acúmulo de proteínas na luz alveolar, inativando o pouco surfactante existente, o que reduz ainda mais a capacidade de troca gasosa, caracterizando a Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) (7,8,9). O conjunto de todos esses fatores justifica a frequente necessidade de assistência ventilatória dos RN PT, que se inicia na sala de parto e se

mantem ao longo dos dias (8). Um suporte respiratório bem-sucedido nesta fase auxilia no manejo da SDR e na prevenção da DBP (10,11,12).

A DBP é uma doença pulmonar crônica relacionada à interrupção do desenvolvimento dos pulmões e às lesões pulmonares diversas que ocorrem nos recém-nascidos prematuros. O suporte ventilatório precoce, a intubação e a ventilação mecânica (VM) pulmonar invasiva, podem causar superdistensão cíclica dos alvéolos, causando lesões adicionais aos pulmões, induzindo o recrutamento de células inflamatórias (13). A inflamação inicial e os processos de reparo subsequentes interferem no desenvolvimento pulmonar normal e resultam em um padrão variável de simplificação alveolar, fibrose e inflamação crônica (14).

A definição da DBP tem sido um desafio desde a descrição inicial de Northway de 1967 (15), uma vez que a epidemiologia e a fisiopatologia dessa doença mudaram dramaticamente desde então. A chamada “antiga” DBP é classicamente entendida como sendo a consequência do suporte ventilatório invasivo e das altas concentrações de oxigênio utilizadas no tratamento da SDR em prematuros menores que 34 semanas. Tanto a ventilação como a oxigenação induzem uma lesão pulmonar heterogênea marcada por regiões de atelectasia e hiperinflação, lesão epitelial grave, hiperplasia do músculo liso das vias aéreas, fibrose e alterações hipertensivas na vasculatura pulmonar (16).

Nos últimos 25 anos, a introdução do uso de corticoesteroides pré-natais e surfactante endotraqueal, diminuiu significativamente a morbimortalidade da SDR e da DBP nessa população, alterando a faixa etária da DBP para prematuros extremos (<29 semanas de idade gestacional), surgindo então a denominada “nova DBP”. Recém-nascidos mais imaturos são deficientes em surfactante, apresentam mais instabilidade respiratória e mais intercorrências neonatais, como apneia e edema pulmonar devido ao canal arterial patente, necessitando, assim, maior suporte ventilatório e de oxigênio. Além disso as frequentes infecções com consequente liberação de citocinas e mediadores inflamatórios, além dos fatores genéticos associados, caracterizam essa “nova DBP”, que se caracteriza por alterações estruturais dos alvéolos e dos capilares sanguíneos, cujo desenvolvimento foi interrompido precocemente. Alvéolos maiores e simplificados, fibrose intersticial, vasculatura pulmonar anormal com ramificações diminuídas e anastomoses arteriovenosas pré-capilares são achados frequentes na avaliação histopatológica do tecido pulmonar desses pacientes (16).

Embora a epidemiologia e a patologia da DBP tenham mudado ao longo do tempo, o seu diagnóstico ainda se baseia no nível de suporte exigido pelos recém-nascidos com 36 semanas de idade corrigida (16).

Em 2001, um consenso realizado pelo “National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)” modificou as definições preexistentes baseadas apenas na necessidade de oxigênio, adicionando critérios que incluíam idade gestacional e gravidade da doença. A partir desse consenso, a classificação passou a ser da seguinte forma: pacientes com idade gestacional < 32 semanas são avaliados com 36 semanas de idade corrigida ou quando recebem alta; pacientes com  $\geq 32$  semanas de idade gestacional são avaliados com 56 dias de vida ou quando recebem alta. No momento da avaliação, os bebês que necessitaram de oxigênio suplementar por pelo menos 28 dias pós-natal são classificados como portadores de DBP leve, moderada ou grave, dependendo da concentração de oxigênio e do suporte respiratório em uso (15).

Em 2016, foi realizado um “workshop” do NICHD para revisar a definição de DBP e identificar áreas de oportunidade de pesquisa. Os refinamentos sugeridos para complementar a definição de 2001 incluem: a adição de novos modos de ventilação não invasiva (por exemplo, cânula nasal de alto fluxo) e a reclassificação da gravidade com base em números (I, II, III, IIIA), e não mais apenas no uso termos mais subjetivos de leve, moderado e grave. Essa revisão adiciona uma nova categoria (IIIA) para DBP letal precoce em bebês que morrem em decorrência da doença pulmonar entre 14 dias de vida e 36 semanas de idade gestacional corrigida. (15)

Apesar da melhora nas práticas dos cuidados neonatais, o aumento da sobrevivência de recém-nascidos cada vez mais imaturos faz com que a incidência de DBP continue a aumentar (9), com valores que variam de 25-40% entre prematuros de muito baixo peso, com taxas inversamente proporcionais à idade gestacional (17). Além do impacto na mortalidade e na morbidade respiratória de prematuros, a DBP traz consequências futuras, aumentando o risco de reinternações hospitalares nos primeiros dois anos de vida e a possível persistência de sintomas respiratórios, com alterações da função pulmonar, em adolescentes. Isso tudo aumenta os gastos hospitalares e sobrecarrega os recursos de saúde, além de interferir na qualidade de vida do paciente e da família (9).

Na última década, importantes mudanças ocorreram no que se refere aos procedimentos de reanimação neonatal, ao suporte respiratório do recém-nascido prematuro e aos cuidados nas primeiras horas de vida. As principais mudanças realizadas em relação ao suporte ventilatório

foram a limitação da oferta de oxigênio, a realização da ventilação pulmonar com controle rigoroso das pressões respiratórias, a indicação precoce de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), a administração de surfactante nas primeiras horas de vida e o uso de cafeína (2,6,13).

Em 2006 foi iniciado o “CAP Trial - Caffeine for Apnea of Prematurity”, um estudo multicêntrico, com recém-nascidos entre 500 e 1250 g, cujo principal objetivo foi avaliar os efeitos da cafeína (versus placebo) administrada durante os primeiros 10 dias de vida no curto e no longo prazo. Um dos achados desse estudo foi a menor incidência de DBP (dependência de oxigênio com 36 semanas) no grupo cafeína (36% vs 47%, OR 0,63; IC 95%: 0,52-0,76). Esse resultado foi atribuído, em parte, ao período mais curto (aproximadamente uma semana) de suporte com pressão positiva nos pacientes tratados com cafeína em comparação aos controles (18).

O CPAP é um método não invasivo de ventilação que, quando usado de forma precoce na sala de parto, auxilia na estabilização respiratória do prematuro, podendo evitar a intubação e a ventilação mecânica (10,19). Ele atua na estabilização das vias aéreas superiores, promovendo a expansão pulmonar, prevenindo o colapso alveolar (aumento da capacidade residual funcional), reduzindo o extravasamento de proteínas para luz alveolar e protegendo o surfactante contra inativação (19). Estudos em animais de experimentação demonstraram que o uso de CPAP precoce garante o suporte ventilatório necessário e previne a evolução para insuficiência respiratória grave, além de proteger o pulmão contra lesões decorrentes da produção de mediadores inflamatórios, como ocorre frequentemente na ventilação invasiva (14).

Os primeiros estudos clínicos que avaliaram o CPAP precoce mostraram efeitos positivos em relação ao desfecho DBP, porém foi encontrada incidência mais elevada de pneumotórax nos pacientes que foram tratados com CPAP. Posteriormente outros ensaios clínicos randomizados mostraram resultados positivos, porém com divergências em relação aos efeitos sobre mortalidade e incidência de DBP (19). Mais recentemente, foi realizada uma metanálise pela “Cochrane” com inclusão de estudos com recém-nascidos < 32 semanas de idade gestacional ou com peso de nascimento <1500 gramas. O CPAP nasal profilático, definido como aquele indicado entre 5 a 15 minutos de vida, independentemente do estado respiratório do recém-nascido, foi comparado a outras formas de tratamento. A conclusão foi que o CPAP, comparado à ventilação invasiva, com ou sem reposição de surfactante reduz a incidência de DBP às 36 semanas de idade corrigida (RR = 0,89; IC 95% - 0,79 a 0,90) e reduz as taxas de morte ou DBP (RR 0,89; IC 95%: 0,81 - 0,97). Além disso, prematuros que foram tratados com CPAP apresentaram menor necessidade de

ventilação mecânica (RR: 0,50; IC 95%: 0,42 - 0,59) e menos uso de surfactante (RR 0,54; IC 95%: 0,40 - 0,73) (20).

Desde 2011, o Programa de Reanimação Neonatal (PRN) da Sociedade de Brasileira de Pediatria (SBP) recomenda a utilização do CPAP precoce para o suporte respiratório de prematuros de MBP em sala de parto (6). Esta também é a recomendação do último consenso europeu para os cuidados da SDR (21). Porém, alguns estudos ainda divergem quanto aos benefícios desta prática em relação ao prognóstico de morte ou DBP. Em estudo multicêntrico, randomizado realizado no Estado de São Paulo, com recém-nascidos entre 1000 – 1500 g, o grupo que utilizou CPAP precoce (primeiros 15 minutos de vida) não diferiu do grupo com CPAP tardio em relação à morbidade respiratória e à mortalidade (22). No estudo denominado “SUPPORT TRIAL”, os recém-nascidos entre 24 e 27 semanas e 6 dias de idade gestacional, foram aleatoriamente designados a IOT em sala de parto com surfactante na primeira hora de vida ou CPAP em sala de parto. O grupo CPAP em sala de parto apresentou menor tempo de VM e teve menor necessidade de uso de corticosteroide pós-natal para DBP, porém sem diferenças quanto à DBP (24). Em outro estudo multicêntrico (“COIN TRIAL”), foram avaliados 610 prematuros nascidos entre 25 e 28 semanas que foram intubados ou receberam CPAP com 5 minutos de vida. Não foi observado diferença na mortalidade geral. Apenas com 28 dias de vida, o risco de morte ou necessidade de oxigênio foi menor no grupo CPAP precoce (23).

## **2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE DO ESTUDO**

A assistência respiratória inicial do prematuro é decisiva para sua sobrevivência, mas também está relacionada com complicações crônicas como a DBP. O uso do CPAP precoce na sala de parto tem como objetivo oferecer o suporte ventilatório necessário de forma menos invasiva e, portanto, com menor risco de complicações respiratórias. O CPAP tem sido utilizado na rotina da assistência de prematuros em grande número de serviços e a Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu também segue essa recomendação. Porém, os resultados dos estudos em relação ao prognóstico, ainda são conflitantes na literatura, o que justifica a realização de novas pesquisas. A hipótese desse estudo é que a utilização do CPAP precoce em sala de parto para o suporte respiratório de prematuros de muito baixo peso tenha causado impacto positivo sobre o prognóstico DBP e/ou óbito.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Geral

Comparar prematuros menores que 34 semanas de idade gestacional e peso até 1500g, que utilizaram ou não CPAP em sala de parto, em relação à incidência de displasia broncopulmonar, óbito durante internação e desfecho combinado DBP ou óbito.

#### 3.2 Específicos

- Comparar prematuros de MBP com uso ou não de CPAP em sala de parto, em relação à assistência ventilatória utilizada durante a internação: necessidade e tempo de ventilação mecânica, uso de ventilação não invasiva como única forma de suporte ventilatório e tempo de oxigenoterapia.
- Estratificar esses prematuros em faixas de idade gestacional e comparar a incidência de DBP, óbito até a alta hospitalar e desfecho combinado DBP ou óbito.

### 4. MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional de uma coorte retrospectiva, cujos dados foram coletados de forma prospectiva, incluindo todos os recém-nascidos que preencheram os critérios de inclusão, no período de janeiro 2011 a dezembro de 2019. O estudo foi realizado na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e os dados foram obtidos por meio da consulta ao banco de registros da unidade e aos prontuários médicos, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Os critérios de inclusão foram: prematuros menores que 34 semanas de idade gestacional, com peso de nascimento até 1500g, nascidos no serviço e internados na UTI neonatal. Não foram incluídos os óbitos das primeiras 24 horas de vida e foram excluídos da análise os RN com malformações maiores e com infecções congênicas.

Os prematuros foram divididos em três grupos de acordo com o suporte ventilatório utilizado em sala de parto, sendo: **G1** o grupo constituído por **PT que utilizaram o CPAP**, **G2** os que **não utilizaram CPAP** e **G3** o grupo que foi **intubado na sala de parto**. Definir melhor os grupos. Para verificação de possíveis diferenças em relação à idade gestacional (IG) os grupos foram subdivididos em três diferentes faixas: IG < 29 semanas; IG de 29 a < 32 semanas e IG ≥ 32 semanas. Comparamos os grupos em relação às suas características gerais, morbidades e aos

principais desfechos: óbito durante a internação, diagnóstico de DBP e desfecho combinado morte ou DBP.

As variáveis independentes dos RN foram o peso ao nascer, idade gestacional, sexo, tipo de parto, boletim de Apgar, escore de risco de mortalidade à internação (SNAPPE II), necessidade de surfactante e número de doses, diagnósticos de síndrome do desconforto respiratório (SDR), síndrome de escape de ar, síndrome do pulmão úmido (SPU), hipertensão pulmonar (HPP), hemorragia pulmonar, pneumonia congênita, persistência do canal arterial (PCA), enterocolite necrosante (NEC) com estadio maior ou igual a II de acordo com a classificação de Bell (25) (tratamento clínico ou cirúrgico), hemorragia peri/intraventricular (HPIV), retinopatia da prematuridade (ROP) com e sem necessidade de intervenção, sepse precoce (independente de hemocultura), sepse tardia (com hemocultura positiva) e uso de corticosteroide pós-natal para DBP. As variáveis independentes maternas foram: doença hipertensiva materna (hipertensão crônica ou gestacional), realização de pré-natal (ao menos uma consulta de pré-natal), rotura prematura de membranas ovulares maior de 18 horas (RPMO), uso de corticoide antenatal (CEAN) (ciclo completo ou incompleto) e presença de corioamnionite (suspeita clínica ou diagnóstico confirmado por exame anatomopatológico).

Foram considerados como variáveis de exposição os procedimentos realizados na sala de parto, como ventilação com pressão positiva, uso de balão auto-inflável ou ventilador manual em T, uso de CPAP, além de intubação orotraqueal, massagem cardíaca e uso de medicamentos para reanimação avançada. Como variáveis dependentes consideramos: o tempo de oxigênio; a necessidade e o tempo de ventilação mecânica; necessidade apenas de ventilação não invasiva (VNI); a dependência de oxigênio aos 28 dias de vida e com 36 semanas de idade gestacional; o tempo de internação e o óbito durante a internação.

#### **4.1 Critérios e definições adotados**

A idade gestacional foi calculada de acordo com o melhor método de avaliação obstétrica ou por meio da avaliação física (motora e neurológica) do RN pelo método de New Ballard (26). Displasia broncopulmonar como dependência de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida. Ventilação não invasiva (VNI) foi considerada como uso de CPAP nasal ou ventilação com pressão positiva não invasiva (NIPPV) durante a internação. O diagnóstico de PCA foi considerado de acordo manifestações clínicas e/ou com realização de ecocardiograma e de HPIV

por meio da ultrassonografia de crânio e de acordo com a classificação Papille e cols. (27). A ROP foi classificada de acordo com exame de fundo de olho realizado por oftalmologistas do serviço. Para esse estudo, o uso do CPAP precoce foi definido como a utilização desse suporte para estabilização respiratória do prematuro na sala de parto, após os procedimentos de reanimação, na primeira hora de vida. (discussão definir Cpap precoce). Os diagnósticos das demais morbidades foram considerados de acordo com os critérios clínicos e laboratoriais adotados na unidade.

#### **4.2 Análise estatística**

Inicialmente, foram feitas análises descritivas obtendo-se valores de média, desvio padrão, mediana e quartis para variáveis quantitativas e frequências e percentuais para variáveis categorizadas.

Considerando os três grupos, a comparação de médias foi feita utilizando ANOVA seguido do teste de comparação múltipla de Tukey no caso de distribuição simétrica. Em caso de assimetria, as comparações entre as medianas foram feitas utilizando o teste não paramétrico de Kruskal-Walis seguido do teste de comparação múltipla de Dunn.

A comparação entre proporções para os três grupos foi feita utilizando o teste de comparação de proporções baseado no teste qui-quadrado e/ou exato de Fisher. O mesmo foi feito considerando as faixas de idade gestacional.

Com as variáveis DBP e óbito como desfechos, foram ajustados modelos de regressão logística considerando as demais variáveis como explanatórias, utilizando o método de seleção de variáveis *stepwise*, fixando 5% o nível de significância para a escolha das variáveis.

Em todas as análises foi fixado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas pelo programa SAS for Windows, v.9.4.

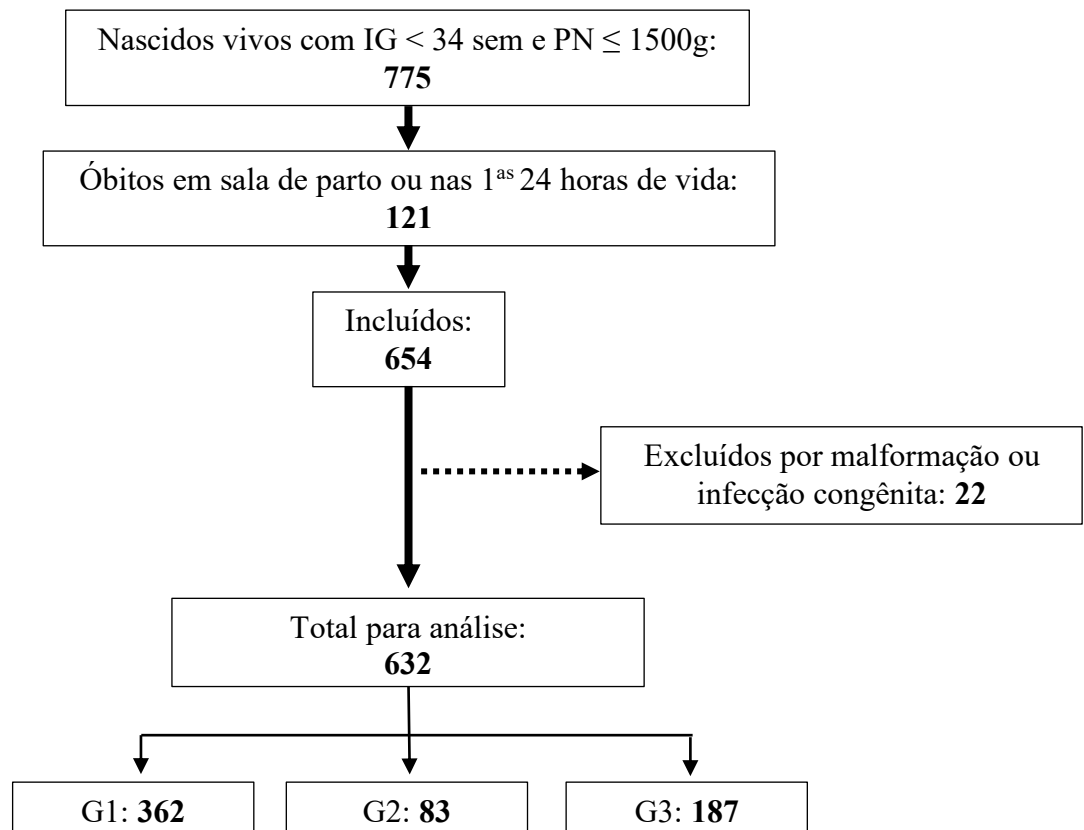
#### **4.3 Aspectos éticos**

O estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Número: 035520/2020; CAAE: 30822920.0.0000.5411). Uma vez que não houve contato direto com os participantes ou seus responsáveis e que todos os dados foram coletados a partir do banco de registros da unidade ou

prontuários médicos dos pacientes, foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## 5. RESULTADOS

No período de janeiro de 2011 a dezembro de 2019 um total de 755 recém-nascidos com idade gestacional abaixo de 34 semanas e peso até 1500g nasceram vivos no Hospital das Clínicas – FMB. Desses, 121 morrem na sala de parto ou nas primeiras 24 horas de vida, restando 654 para inclusão no estudo. Após a exclusão de 22 pacientes com malformações congênicas maiores ou infecções congênicas, restaram para análise 632 prematuros, sendo 362 no grupo G1 (CPAP sim), 83 no grupo G2 (CPAP não) e 187 no grupo G3 (IOT em SP). (**Figura 1**).



**Figura 1:** Fluxograma de formação dos grupos de estudo

As variáveis maternas estão mostradas na **tabela 1**, observou-se maior realização de pré-natal, maior frequência de doença hipertensiva e de uso de CEAN no grupo de prematuros com CPAP (G1), já a corioamnionite foi mais frequente no grupo intubado em sala de parto (G3).

**Tabela 1. Principais características gestacionais.**

Variáveis	Total (n: 632)	CPAP sim (G1) (n: 362)	CPAP não (G2) (n: 83)	IOT SP (G3) (n: 187)	P-valor
Pré-natal (%)	606 (95,8)	354 (97,7) <b>a</b>	78 (93,9) <b>b</b>	174 (93,0) <b>b</b>	<b>0,0191</b>
D. hipertensiva (%)	270 (42,7)	179 (49,4) <b>a</b>	30 (36,1) <b>b</b>	61 (32,6) <b>b</b>	<b>0,0003</b>
RPMO > 18 hs (%)	106 (16,7)	59 (16,2)	9 (10,8)	38 (20,3)	0,1470
Corioamnionite (%)	60 (9,4)	23 (6,3) <b>a</b>	3 (3,6) <b>a</b>	34 (18,1) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>
CEAN (%)	556 (87,9)	339 (93,6) <b>a</b>	65 (78,3) <b>b</b>	152 (81,2) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>

RPMO: ruptura prematura de membranas ovulares; CEAN: corticosteroide antenatal.

Teste de comparação de proporções qui-quadrado/exato de Fisher.  
Proporções seguidas de mesma letra não diferem ao nível de 5%.

O peso de nascimento variou de 415 a 1500g, com idade gestacional entre 23 e 33 semanas e 6 dias. As características dos recém-nascidos estão apresentadas na **tabela 2**, onde se observa que o grupo formado por prematuros intubados em sala de parto, em comparação aos demais, foi o de menor IG e menor peso ao nascimento. Os prematuros desse grupo também tiveram valores do boletim de Apgar mais baixos, maior necessidade de procedimentos de reanimação, além de valores mais elevados no escore de risco à internação (SNAPPE II  $\geq$  40), denotando piores condições de nascimento desses pacientes.

**Tabela 2. Características gerais dos recém-nascidos.**

<b>Variáveis</b>	<b>Total (n: 632)</b>	<b>CPAP sim (G1) (n: 362)</b>	<b>CPAP não (G2) (n: 83)</b>	<b>IOT SP (G3) (n: 187)</b>	<b>P-valor</b>
<b>Peso (g)</b> (média ±DP) *	1070 ± 280	1147 <b>a</b> ± 227	1138 <b>a</b> ± 283	889 <b>b</b> ± 286	<b>&lt;0,0001</b>
<b>IG</b> (média ±DP) *	28,7 ± 2,4	29,5 <b>a</b> ± 2,0	29,2 <b>a</b> ± 2,6	26,9 <b>b</b> ± 2,3	<b>&lt;0,0001</b>
<b>PIG</b> (%)	85 (13,4)	46 (12,7)	11 (13,2)	28 (14,9)	0,7607
<b>Parto cesáreo</b> (%)	422 (66,7)	263 (72,6) <b>a</b>	48 (57,8) <b>b</b>	111 (59,3) <b>b</b>	<b>0,0013</b>
<b>Apgar 1'min</b> < 7 (%)	422 (66,7)	208 (57,4) <b>a</b>	35 (42,1) <b>b</b>	180 (96,2) <b>c</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Apgar 5'min</b> < 7 (%)	146 (23,1)	26 (7,1) <b>a</b>	6 (7,2) <b>a</b>	114 (60,9) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Sexo masculino</b> (%)	315 (59,8)	188 (51,9)	36 (43,3)	91 (48,6)	0,3453
<b>VPP em SP</b> (%)	440 (69,6)	215 (59,4) <b>a</b>	38 (45,7) <b>b</b>	187 (100) <b>c</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Ventilador</b> <b>Manual em T</b> (%)	304 (48,1)	171 (47,2) <b>a</b>	9 (10,8) <b>b</b>	125 (66,8) <b>c</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Ventilação com</b> <b>B&amp;M (%)</b>	139 (21,9)	49 (13,5) <b>a</b>	28 (33,7) <b>b</b>	62 (33,2) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Massagem</b> <b>cardíaca em SP</b> (%)	21 (3,3)	0	0	21 (11,2)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Drogas</b> <b>reanimação em</b> <b>SP (%)</b>	10 (1,5)	0	0	10 (5,3)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>SNAPPE II</b> <b>≥ 40 (%)</b>	181 (28,6)	44 (12,1) <b>a</b>	22 (26,5) <b>b</b>	115 (61,4) <b>c</b>	<b>&lt;0,0001</b>

IG: idade gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional; SP: sala de parto; VPP: ventilação com pressão positiva; B&M: balão e máscara; SNAPPE II: "Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension".

Teste de comparação de proporções qui-quadrado/exato de Fisher.

\*comparação de médias por ANOVA seguido do teste de comparação múltipla de Tukey.

Médias ou proporções seguidas de mesma letra não diferem significativamente ao nível de 5%.

As principais morbidades apresentadas pelos recém-nascidos estão descritas na **tabela 3**, onde se observa que a maioria delas foi mais frequentemente encontrada no grupo que foi intubado

(G3), sem diferença entre G1 e G2. A sepse tardia ocorreu menos frequentemente no grupo que usou CPAP e o tempo de internação hospitalar foi semelhante entre os três grupos.

**Tabela 3. Principais morbidades neonatais e tempo de internação hospitalar dos recém-nascidos.**

Variáveis	Total (n:632)	CPAP sim (G1) (n: 362)	CPAP não (G2) (n: 83)	IOT SP (G3) (n: 187)	P-valor
SDR (%)	476 (75,3)	248 (68,5) a	49 (59,0) a	179 (95,7) b	<0,0001
SPU (%)	111 (17,5)	92 (25,4) a	16 (19,2) a	3 (1,6) b	<0,0001
Escape de ar (%)	22 (3,4)	8 (2,2) a	2 (2,4) a	12 (6,4) b	0,0330
HPP (%)	40 (6,3)	17 (4,6) a	1 (1,2) a	22 (11,7) b	0,0006
Hemor Pulm (%)	28 (4,4)	11 (3,0)	5 (6,0)	12 (6,4)	0,1425
Pnm cong (%)	47 (7,4)	27 (8,0)	4 (4,8)	16 (8,5)	0,5580
PCA (%)	277 (43,8)	130 (36,0) a	42 (50,6) b	105 (57,6) b	<0,0001
NEC (%)	41 (6,4)	21 (5,8)	7 (8,4)	13 (6,9)	0,6486
HPIV * (%)	191 (30,2)	77 (21,2) a	21 (25,3) a	93 (49,7) b	<0,0001
HPIV * grs <sup>3/4</sup> (%)	84 (13,2)	27 (7,4) a	8 (9,6) a	49 (26,2) b	<0,0001
ROP (%)	64 (10,1)	24 (6,6) a	9 (10,8) a	31 (16,5) b	0,0011
ROP com intervenção (%)	36 (5,6)	11 (3,0) a	7 (8,4) b	18 (9,6) b	0,0035
Sepse prec (%)	102 (16,1)	37 (10,2) a	14 (16,8) a	51 (27,2) b	<0,0001
Sepse tardia (%)	154 (24,3)	74 (20,4) a	27 (32,5) b	53 (28,3) c	0,0220
T internação** (média ±DP)	45,4 ±31	44,7 ±24,2	45,9 ±32,8	46,4 ±40,9	0,8835

SDR: síndrome do desconforto respiratório; SPU: síndrome do pulmão úmido; HPP: hipertensão pulmonar; Hemor Pulm: hemorragia pulmonar; Pnm cong: pneumonia congênita; PCA: persistência do canal arterial; NEC: enterocolite necrosante; HPIV: hemorragia peri/intraventricular de qualquer grau; HPIV grs <sup>3/4</sup>: HPIV graus 3 ou 4; ROP: retinopatia da prematuridade de qualquer grau; Sepse prec: sepse nas primeiras 72 horas de vida; T internação: tempo de internação hospitalar em dias.

\* Número total de prematuros que realizaram ultrassonografia de crânio = 603 (95,4%).

Teste de comparação de proporções qui-quadrado/exato de Fisher.

\*\* comparação de médias por ANOVA seguido do teste de comparação múltipla de Tukey.

Médias ou proporções seguidas de mesma letra não diferem significativamente ao nível de 5%.

Na **tabela 4** estão descritos os principais procedimentos realizados para a assistência respiratória dos recém-nascidos. A utilização de ventilação mecânica foi menor no grupo que

recebeu CPAP em sala de parto, em comparação aos demais. Também esse grupo foi o que menos teve indicação de segunda dose de surfactante e que mais utilizou a VNI como única forma de ventilação durante a internação. A quase totalidade dos prematuros que foram intubados em sala de parto, permaneceram em ventilação mecânica na UTI, sendo esse o grupo com maior tempo de ventilação mecânica e maior tempo de uso de oxigênio.

**Tabela 4. Principais procedimentos realizados para assistência respiratória dos recém-nascidos.**

Variáveis	Total (n: 632)	CPAP sim (G1) (n: 362)	CPAP não (G2) (n: 83)	IOT SP (G3) (n: 187)	P-valor
<b>VM (%)</b>	409 (64,7)	174 (48,0) <b>a</b>	52 (62,6) <b>b</b>	183 (97,8) <b>c</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Somente VNI (%)</b>	209 (33,0)	183 (50,5) <b>a</b>	23 (27,7) <b>b</b>	3 (1,6) <b>c</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>VAF (%)</b>	22 (3,4)	10 (2,7) <b>a</b>	0 <b>b</b>	12 (6,4) <b>a</b>	<b>0,0153</b>
<b>NO (%)</b>	31 (4,9)	13 (3,5) <b>a</b>	0 <b>b</b>	18 (9,6) <b>c</b>	<b>0,0006</b>
<b>T VM*</b> (mediana; P25-75)	8 (3-22)	7 (3-20) <b>a</b>	7 (3-15) <b>a</b>	8,5 (3-28) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>T O<sub>2</sub>*</b> (mediana; P25-75)	8 (2-40)	6 <b>a</b> (1-29)	6 <b>a</b> (1-27)	18 <b>b</b> (4-59)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Surfactante (%)</b>	391 (61,8)	178 (49,1) <b>a</b>	41 (49,3) <b>a</b>	172 (91,9) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>T 1ª dose surfa*</b> (mediana; P25-75)	1 (1-2)	1,5 (1-3) <b>a</b>	1,5 (1-4) <b>a</b>	1 (1-1) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>2ª dose surfa (%)</b>	82 (12,9)	29 (8,0) <b>a</b>	17 (20,4) <b>b</b>	36 (19,2) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>CE DBP</b>	41 (6,4)	20 (5,5) <b>a</b>	2 (2,4) <b>a</b>	19 (10,1) <b>b</b>	<b>0,0304</b>

VM: ventilação mecânica; VNI: ventilação não invasiva; VAF: ventilação de alta frequência; NO: óxido nítrico; T VM: tempo de ventilação mecânica invasiva em dias; T O<sub>2</sub>: tempo de oxigênio em dias; T 1ª dose surfa: tempo de vida da administração da primeira dose de surfactante em horas; CE DBP: corticosteroide pós-natal para displasia broncopulmonar.

Teste de comparação de proporções qui-quadrado/exato de Fisher.

\* Comparação pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de comparação múltipla de Dunn. Médias ou proporções seguidas de mesma letra não diferem significativamente ao nível de 5%.

A mortalidade geral da amostra foi de 22 % e a incidência de DBP foi de 16%. A análise univariada dos principais desfechos estudados, são mostrados na **tabela 5**. Em comparação aos grupos com e sem o uso de CPAP em sala de parto, os prematuros intubados apresentaram as maiores taxas de óbito e de DBP, sem diferença nos desfechos entre G1 e G2.

**Tabela 5. Principais desfechos avaliados.**

<b>Variáveis</b>	<b>Total (n:632)</b>	<b>CPAP sim (G1) (n:362)</b>	<b>CPAP não (G2) (n:83)</b>	<b>IOT SP (G3) (n: 187)</b>	<b>P-valor</b>
<b>Mortalidade Geral</b>	139	42	11	86	<b>&lt;0,0001</b>
<b>(%)</b>	(21,9)	(11,6) <b>a</b>	(13,2) <b>a</b>	(45,9) <b>b</b>	
<b>Morte &lt;7d</b>	76	18	4	54	<b>&lt;0,0001</b>
<b>(%)</b>	(12,0)	(4,9) <b>a</b>	(4,8) <b>a</b>	(28,8) <b>b</b>	
<b>DPC 28</b>	204	97	19	88	<b>&lt;0,0001</b>
<b>(%)</b>	(32,2)	(26,7) <b>a</b>	(22,8) <b>a</b>	(47,0) <b>b</b>	
<b>DBP 36</b>	103	45	10	48	<b>0,0002</b>
<b>(%)</b>	(16,2)	(12,4) <b>a</b>	(12,0) <b>a</b>	(25,6) <b>b</b>	
<b>Alta c/ DBP 36</b>	100	44	10	46	<b>0,0005</b>
<b>(%)</b>	(15,8)	(12,1) <b>a</b>	(12,0) <b>a</b>	(24,5) <b>b</b>	
<b>Alta com O<sub>2</sub></b>	26	10	4	12	0,1167
<b>(%)</b>	(4,1)	(2,7)	(4,8)	(6,4)	
<b>Óbito ou DBP</b>	239	86	21	132	<b>&lt;0,0001</b>
<b>(%)</b>	(37,8)	(23,7) <b>a</b>	(25,3) <b>a</b>	(70,5) <b>b</b>	

DPC 28: dependência de oxigênio com 28 dias de vida; DBP 36: displasia broncopulmonar com 36 semanas de idade gestacional.

Teste de comparação de proporções qui-quadrado/exato de Fisher. Proporções seguidas de mesma letra não diferem ao nível de 5%.

Para avaliação dos principais desfechos em função da idade gestacional, foi realizada a análise dos grupos G1, G2 e G3, dividindo-os em três subgrupos. Nos menores de 29 semanas a mortalidade e o desfecho combinado morte ou DBP foram maiores no G3, em comparação aos demais grupos, sem diferença entre G1 e G2. Nos recém-nascidos entre 29 e 32 semanas, todas os desfechos estudados foram maiores no G3, também sem diferenças entre G1 e G2. Nenhuma diferença significativa ocorreu na análise dos desfechos entre os prematuros com IG  $\geq$  32 semanas (**Tabelas 6,7 e 8**).

**Tabela 6. Principais desfechos avaliados nos prematuros com IG < 29 semanas de idade gestacional.**

Variáveis	T (314)	G1 (134)	G2 (32)	G3 (148)	P
<b>Óbito (%)</b>	115 (36,6)	31 (23,1) <b>a</b>	8 (25,0) <b>a</b>	76 (51,3) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Óbito &lt;7d (%)</b>	63 (20,0)	12 (8,9) <b>a</b>	3 (9,3) <b>a</b>	48 (32,4) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>DPC 28 (%)</b>	156 (39,6)	68 (50,7)	16 (50,0)	72 (48,6)	0,9393
<b>DBP 36 (%)</b>	75 (23,8)	28 (20,8)	8 (25,0)	39 (26,3)	0,5555
<b>Óbito /DBP (%)</b>	188 (59,8)	59 (44,0) <b>a</b>	16 (50,0) <b>a</b>	113 (76,3) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>

DPC 28: dependência de oxigênio com 28 dias de vida; DBP 36: displasia broncopulmonar com 36 semanas de idade gestacional.

Teste de comparação de proporções qui-quadrado/exato de Fisher. Proporções seguidas de mesma letra não diferem ao nível de 5%.

**Tabela 7. Principais desfechos avaliados nos prematuros com IG 29 - < 32 semanas de idade gestacional.**

Variáveis	T (248)	G1 (177)	G2 (37)	G3 (34)	P
<b>Óbito (%)</b>	21 (8,4)	9 (5,0) <b>a</b>	3 (8,1) <b>a</b>	9 (26,4) <b>b</b>	<b>0,0002</b>
<b>Óbito &lt;7d (%)</b>	11 (7,4)	5 (2,8) <b>a</b>	1 (2,7) <b>a</b>	5 (14,7) <b>b</b>	<b>0,0074</b>
<b>DPC 28 (%)</b>	45 (18,1)	26 (14,6) <b>a</b>	3 (8,1) <b>a</b>	16 (47,0) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>DBP 36 (%)</b>	26 (10,4)	15 (8,4) <b>a</b>	2 (5,4) <b>a</b>	9 (26,4) <b>b</b>	<b>0,0040</b>
<b>Óbito /DBP (%)</b>	46 (18,5)	23 (12,9) <b>a</b>	5 (13,5) <b>a</b>	18 (52,9) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>

DPC 28: dependência de oxigênio com 28 dias de vida; DBP 36: displasia broncopulmonar com 36 semanas de idade gestacional.

Teste de comparação de proporções qui-quadrado/exato de Fisher. Proporções seguidas de mesma letra não diferem ao nível de 5%.

**Tabela 8. Principais desfechos avaliados nos prematuros com IG  $\geq$  32 sem semanas de idade gestacional.**

Variáveis	T (70)	G1 (51)	G2 ( 14)	G3 (5)	P
Óbito (%)	3 (4,2)	2 (3,9)	0	1 (20,0)	0,2414
Óbito <7d (%)	2 (2,8)	1 (1,9)	0	1 (20,0)	0,0506
DPC 28 (%)	3 (4,2)	3 (5,8)	0	0	0,5411
DBP 36 (%)	2 (2,8)	2 (3,9)	0	0	0,6680
Óbito /DBP (%)	5 (7,1)	4 (7,8)	0	1 (20,0)	0,2910

DPC 28: dependência de oxigênio com 28 dias de vida; DBP 36: displasia broncopulmonar com 36 semanas de idade gestacional.

Teste de comparação de proporções qui-quadrado/exato de Fisher. Proporções seguidas de mesma letra não diferem ao nível de 5%.

Na análise multivariada, a intubação em sala de parto aumentou a chance de morte (OR 6,29; IC95%: 4,19 - 9,45) e de DBP (OR 2,9; IC95%: 1,88 - 4,61). Em relação às outras variáveis que se relacionaram com os desfechos estudados, encontrou-se que o uso da VM e o tempo de oxigenoterapia aumentaram a chance de DBP. Quanto ao óbito, a variável que se relacionou com esse desfecho foi o tempo de ventilação (Tabela 9).

**Tabela 9: Ajuste do modelo de regressão logística para os desfechos óbito e DBP e variáveis explanatórias associadas.**

Desfecho	Variável	OR	(IC 95%)
ÓBITO	T VM	1,47	(1,12 - 1,92)
DBP	VM não	0,029	(0,001-0,78)
	T O <sub>2</sub>	1,57	(1,31-1,88)

T VM: tempo de ventilação mecânica invasiva em dias; T O<sub>2</sub>: tempo de oxigenoterapia em dias; VM não: pacientes que não receberam ventilação mecânica invasiva; DBP: displasia broncopulmonar.

## 6. DISCUSSÃO

A prematuridade tem um grande impacto nos indicadores de saúde, não apenas pelas altas taxas de mortalidade a ela associadas, mas também em relação ao prognóstico dos prematuros no longo prazo.

No Brasil de 2011 a 2018, ocorreram 267.283 nascimentos de prematuros menores de 36 semanas com muito baixo peso, sendo que 32,2 % (86.308) morreram no período neonatal. No estado de São Paulo, no mesmo período, 65.686 RN MBP menores de 36 semanas nasceram vivos, com 28% (18.421) de óbitos no período neonatal (28). Quando analisada por idade gestacional, a mortalidade é inversamente proporcional, ocorrendo em 61,4 % nos prematuros extremos, 30,1 % nos muito prematuros e 8,3% nos prematuros moderados (28, 29).

A displasia broncopulmonar afeta aproximadamente 25 a 40% dos recém-nascidos de muito baixo peso, com aumento na incidência à medida que diminui a idade gestacional (17). Essa doença tem efeito importante no prognóstico dos prematuros, uma vez que aumenta o risco de morte e está associada com alterações no neurodesenvolvimento em longo prazo, impactando negativamente na qualidade de vida dos prematuros de muito baixo peso (9).

Sendo assim, a ciência busca estratégias de assistência neonatal que visem manter a vida dos prematuros, mas com a preocupação constante de evitar sequelas naqueles que sobrevivem. A assistência respiratória, frequentemente necessária nas fases iniciais da vida, é um bom exemplo disso e vem sendo objeto de inúmeras pesquisas.

A imaturidade pulmonar, com forte tendência ao colapso alveolar, dificulta o estabelecimento da capacidade residual funcional dos prematuros menores de 34 semanas de idade gestacional, fazendo com que grande parte deles necessitem de algum tipo de assistência ventilatória ao nascimento (6). Evitar ou minimizar os danos causados pela ventilação pulmonar com pressão positiva e pela ventilação mecânica invasiva é o que vem sendo buscado ao longo dos últimos anos (22). Para tal, métodos de reanimação e de assistência ventilatória menos invasivos e com menor potencial de danos ao pulmão tem sido proposto. Neste contexto, a utilização do CPAP de forma precoce tem sido apontada como uma opção eficaz para evitar a perda de volume pulmonar e minimizar o uso de ventilação mecânica, que se associa a desfechos desfavoráveis, como DBP, atraso no neurodesenvolvimento e morte (8).

O principal objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da assistência ventilatória em sala de parto sobre os dois principais desfechos considerados no prognóstico de prematuros de muito baixo peso, ou seja, a morte e o desenvolvimento da DBP. Nossos resultados mostraram que o uso de CPAP em sala de parto, em comparação aos pacientes que não receberam esse suporte, não alterou a evolução para os diversos desfechos avaliados. Já a intubação em sala de parto se mostrou uma variável independente para aumento da chance de morte (OR 6,29; IC95%: 4,19 - 9,45) e de DBP (OR: 2,9; IC95%: 1,88 - 4,61), dado esse condizente com a literatura.

Grandes variações nas taxas de DBP, têm sido relatadas entre diferentes unidades de terapia intensiva neonatal. Avery e cols (1987), já sugeriam que essa variação fosse decorrente das diferenças na utilização de ventilação mecânica, mostrando que unidades que usavam menos intubação e ventilação mecânica relatavam menos DBP (29). Mais recentemente, dados da Rede Vermont Oxford também mostram grandes variações entre os centros em relação à intubação na sala de parto, ventilação mecânica e frequência da DBP (30).

Em nosso estudo observamos uma taxa de 22% de mortalidade, menor do que a incidência nacional. Porém, é importante destacar que não avaliamos os óbitos em sala de parto nas primeiras 24 horas de vida, pois, de maneira geral, essas mortes refletem muito mais as condições maternas e perinatais do que propriamente a assistência neonatal imediata, o que interferiria nos nossos resultados. Em relação à incidência de DBP, o valor encontrado entre todos os prematuros abaixo de 34 semanas foi de 16%, também abaixo da maioria dos estudos. Porém, quando analisadas as incidências de DBP por idade gestacional, nossos resultados foram compatíveis aos descritos na literatura, com maior incidência no grupo com idade gestacional menor de 29 semanas (24%).

A displasia broncopulmonar é uma síndrome ímpar de lesão pulmonar, onde fatores de exposição pré-natal interagem com fatores pós-natais, como o oxigênio e ventilação com pressão positiva, que isoladamente ou em conjunto causam lesão inflamatória num pulmão caracteristicamente imaturo. Na patogênese da DBP, o grau de agressão inflamatória, tanto local como sistêmica, associado ao próprio processo de reparação desse tecido imaturo, acabam por culminar na lesão pulmonar crônica, típica da doença (17).

Nesse sentido, a análise da condição de saúde das gestantes e das intercorrências gestacionais são fatores importantes, que devem ser considerados quando se estuda os riscos para sobrevida e para o prognóstico respiratório de RN de MBP. Na nossa amostra o pré-natal foi realizado com mais frequência no grupo que usou CPAP, porém consideramos essa diferença sem

relevância clínica uma vez que quase a totalidade das gestantes (96%), realizaram o pré-natal. As mães dos prematuros que receberam CPAP (G1) tiveram maior incidência de doença hipertensiva (49%) em relação aos grupos G2 (36%), G3 (33%), o que poderia ser um fator de confusão, uma vez que essa doença pode causar implicações perinatais (31,32). Porém, embora se acredite que a hipertensão acelere a maturação pulmonar, um estudo da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais sobre fatores de risco para mortalidade em pacientes prematuros relatou que a hipertensão estava associada a maior risco de morte (33). Outra condição materna importante é a presença de corioamnionite, que não só induz o trabalho de parto prematuro, mas também causa inflamação pulmonar no feto, levando a dano pulmonar antenatal, predispondo ao desenvolvimento da DBP (34). Em nosso estudo os pacientes intubados tiveram maior incidência de corioamnionite (18%) comparada aos outros dois grupos (G1: 6,3%; G2: 3,6%) ( $p < 0,0001$ ), podendo inferir um maior grau de acometimento pulmonar a esses recém-nascidos.

A administração de corticosteroide antenatal (CEAN) também é uma variável importante, uma vez que seu uso reduz a ocorrência de SDR, da hemorragia peri e intraventricular e da mortalidade neonatal em prematuros (35), e a falta do mesmo se associa com maior chance de falha do CPAP, com maior necessidade de ventilação mecânica (36). Na população total avaliada, tivemos a incidência do uso de CEAN de 88% se aproximando a valores de países desenvolvidos, que geralmente é acima de 90%. O grupo que usou CPAP foi o de maior frequência de uso de CEAN (94%), sendo semelhante os valores de G2 e G3 (78% e 81% respectivamente).

Embora algumas variáveis gestacionais e maternas tenham sido diferentes entre os grupos na análise univariada, quando realizada regressão logística, as mesmas não se associaram aos desfechos morte e DBP.

As características dos recém-nascidos ao nascimento também são um importante fator quanto ao prognóstico e óbito. Em nosso estudo observamos que o grupo de recém-nascidos intubados em sala de parto foi composto por prematuros com menor peso, menor idade gestacional e piores condições de nascimento, que podem ser observadas pelos menores escores de Apgar de primeiro e quinto minuto. Esse grupo (G3) também apresentou maior gravidade na admissão da Unidade Neonatal, avaliada pelo escore SNAPPE II, o que é relevante, uma vez que esse escore é preditor risco de morte ou DBP (36). Na análise multivariada essas variáveis dos recém-nascidos também não tiveram impacto sobre os desfechos avaliados nesse estudo.

Em relação aos procedimentos de reanimação em sala de parto, estudo da “*NICHD Neonatal Research Network*”, com dados referentes a 9.565 neonatos com idade gestacional entre 22-28 semanas e peso de 401-1.500g, mostra que 67% receberam ventilação com pressão positiva (VPP) (6). Em nosso estudo a porcentagem de RNPT-MBP que necessitou de VPP foi 70% (440/632), sendo que 69% (304/440) utilizaram o ventilador manual em T. O grupo CPAP em sala de parto recebeu mais VPP comparado ao que não usou CPAP (59,4% vs 45,7%;  $p < 0,0001$ ).

O ventilador manual em T tem sido recomendado para a realização da VPP em prematuros menores de 34 semanas, uma vez que oferece melhor controle no ajuste da pressão inspiratória e permite a oferta da pressão positiva expiratória final (PEEP) (6). Em tese, essas características se associam com redução da lesão pulmonar, pois permitem o recrutamento alveolar e melhora da capacidade residual funcional, com menor lesão associada ao barotrauma, volutrauma e atelectrauma, que podem ser causados pela ventilação com balão e máscara (6,17). No nosso estudo, 67% dos prematuros intubados na sala de parto (G3) receberam VPP com ventilador manual em T; nos grupos com (G1) e sem CPAP (G2) esses valores foram de 47% e 11%, respectivamente ( $p < 0,0001$ ; G1 vs G2 vs G3).

Na nossa amostra, 30% (187/632) dos recém-nascidos foram intubados na sala de parto. Embora não se possa afirmar, é possível especular que, independentemente do motivo da indicação da intubação, esses pacientes tendem a permanecer intubados na UTI, uma vez que a quase totalidade desse grupo (183/187-98%) necessitou de ventilação mecânica invasiva. Quando avaliamos os pacientes não intubados em sala de parto observamos que o grupo que recebeu CPAP apresentou menos necessidade de ventilação mecânica comparado àquele que não recebeu esse suporte respiratório (48% vs G2 63%;  $p < 0,0001$ ). O tempo total de ventilação mecânica e o tempo de oxigenioterapia foi maior no grupo intubado. Avaliando a frequência de utilização de modalidades ventilatórias não invasivas (VNI), o uso desse tipo de suporte se mostrou maior no grupo CPAP em comparação aos demais grupos (G1 50% vs G2 28% vs G3 1,6%;  $p < 0,0001$  para todos os grupos). Na análise multivariada dos nossos resultados, cada dia de ventilação mecânica aumentou em 1,5 vezes a chance de óbito (OR 1,47; IC 95%: 1,12-1,92); por sua vez, a não utilização de ventilação mecânica invasiva reduziu em 97% a chance de desenvolver DBP (OR 0,029; IC 95%: 0,001 - 0,78).

Alguns estudos corroboram com os dados encontrados. Van Marter e cols. (2000) publicaram um estudo avaliando 452 recém-nascidos com peso de nascimento entre 500 e 1500 g,

provenientes de dois centros hospitalares de Boston e um de Nova York, mostrando taxas mais altas de DBP nos centros de Boston, comparados ao de Nova York (22% vs 4%). As taxas mais altas observadas em Boston foram associadas ao maior uso de ventilação mecânica (75% vs 29%), e na análise multivariada, a ventilação mecânica foi a única variável associada como fator de risco independente para o desfecho DBP, sendo maior, quanto mais precoce o início desse modo ventilatório (ao nascimento – OR 13,4; IC95%: 5,9 – 30,7 ; entre 1 e 3 dias de vida - OR 9,6; IC95%: 4,2 – 22,0 ; entre 4 e 7 dias de vida – OR 6,3; IC95%: 3,2 – 12,5) (38). Outro estudo retrospectivo comparou a intubação e a ventilação mecânica com o uso de CPAP nasal precoce (início até 10 minutos de vida) como método preferencial para suporte respiratório de 261 prematuros com peso menor ou igual a 1250g. Os resultados mostram menor mortalidade, menos uso de surfactante e menor incidência de DBP e HPIV nos recém-nascidos que receberam somente CPAP nasal (39). Estudo realizado no norte da Itália publicado em 2010, comparou taxas de DBP, intubação na sala de parto e ventilação mecânica por mais de 24 horas em 14 serviços neonatais de nível terciário. Foram avaliados 1260 prematuros entre 23 e 31 semanas de idade gestacional com menos de 1500g. Os centros com altas taxas de intubação na sala de parto apresentaram maiores taxas de ventilação mecânica e DBP (30).

Assim como a ventilação mecânica, a exposição ao oxigênio também contribui para o desencadeamento da lesão pulmonar. O desenvolvimento fetal ocorre, de forma fisiológica, em um ambiente de relativa hipoxemia. Ao nascer, os prematuros são submetidos a concentrações elevadas de oxigênio e, por possuírem sistemas antioxidantes pouco desenvolvidos, tornam-se suscetíveis às lesões associadas à produção de radicais livres. A presença de marcadores bioquímicos do estresse oxidativo e marcadores clínicos da exposição ao oxigênio estão relacionados ao desenvolvimento da DBP e o risco de doença respiratória pode ser quantificado pela duração e a concentração do oxigênio suplementar utilizado (40). Estudos mostram que uma maior exposição ao oxigênio no início da vida aumenta o risco de DBP. Segundo análise do “Trial of Late Surfactant (TOLSURF)”, a concentração média de oxigênio suplementar aos 14 dias de vida foi maior no grupo com DBP ou óbito em comparação com os sobreviventes sem DBP (40). No nosso estudo o tempo de oxigenoterapia foi maior no grupo intubado (mediana de 18 dias) em relação aos dois outros grupos, que não diferiram entre eles (mediana de 6 dias em ambos). Na análise multivariada, cada dia de uso de oxigênio aumentou em 1,6 vezes a chance do desfecho DBP (OR 1,57; IC 95%: 1,31 - 1,88).

Os primeiros dados observacionais, sugerindo que o uso precoce do CPAP reduzia a DBP datam de 1987 (28). A partir de então, diversos estudos descreveram o uso bem-sucedido do CPAP para reanimação na sala de parto de recém-nascidos com baixo peso ao nascer (40). Ao mesmo tempo, estudos experimentais demonstraram maior proteção pulmonar, com redução da resposta inflamatória no pulmão de animais prematuros, tratados com CPAP, comparados aos que receberam ventilação mecânica (14).

Nosso estudo, quando analisamos o grupo de prematuros abaixo de 34 semanas de forma geral, o grupo que recebeu CPAP precoce, não mostrou diferença nos desfechos morte e/ou DBP quando comparado ao grupo sem CPAP, porém quando comparado ao grupo de prematuros intubados em sala de parto, as diferenças foram significativas. Na análise categorizada por idade gestacional, novamente os grupos com e sem CPAP foram semelhantes entre si em todas as faixas etárias. O grupo intubado apresentou maior taxa de óbito e de desfecho combinado óbito ou DBP nos menores de 29 semanas, maior taxa de óbito e/ou DBP nos prematuros com 29 a 31 semanas e 6 dias, sem diferença estatística nos maiores de 32 semanas.

Os efeitos do uso precoce do CPAP em relação ao prognóstico de prematuros têm sido avaliados em diversos estudos, com resultados ainda conflitantes. Num estudo multicêntrico realizado pela Rede Brasileira de Pesquisa Neonatal em 2008, que avaliou 197 prematuros entre 1000 e 1500g, o CPAP aplicado com até 15 minutos após o nascimento não foi capaz de reduzir a necessidade de suporte ventilatório e a incidência de DBP ou morte nos prematuros de muito baixo peso. Porém o número de pacientes que receberam corticoide antenatal foi baixo, ao redor de 65%, podendo ser um viés para falha do CPAP (22).

Outros estudos mostraram resultados a favor do CPAP. No estudo denominado “SUPPORT”, 1316 recém-nascidos entre 24 e 27 semanas de idade gestacional foram randomizadas antes do nascimento para terapia inicial com CPAP e subsequente administração de surfactante seletivo versus ventilação mecânica e terapia profilática com surfactante. O grupo CPAP apresentou menor tempo de VM e apresentou menor necessidade de uso de corticosteroide pós-natal para DBP, sem diferenças quanto à incidência de DBP, NEC, PCA ou ROP (24).

Morley e cols. (“Coin Trial”), randomizaram 610 recém-nascidos entre 25 a 28 semanas de idade gestacional para suporte respiratório inicial com CPAP ou ventilação mecânica. Com 28 dias de vida, o risco de morte ou necessidade de oxigênio foi de 0,63 a favor do grupo CPAP (IC 95%: 0,46 - 0,88; p:0,006), mas não houve diferença na mortalidade geral (23).

No estudo da Rede Vermont Oxford, 648 recém-nascidos entre 26 e 29 semanas de idade gestacional foram randomizados para os seguintes modos de suporte respiratório: surfactante profilático seguido de ventilação mecânica (PS), surfactante profilático seguido de extubação para CPAP (ISX) ou CPAP inicial com tratamento seletivo de surfactante (nCPAP). Comparados ao grupo PS, o risco relativo de DBP ou morte foi de 0,78 (IC 95%: 0,59-1,03) para o grupo ISX e de 0,83 (IC 95%: 0,64 - 1,09) para o grupo nCPAP. Não houve diferenças significativas na mortalidade ou outras complicações da prematuridade (41).

Embora esses 3 últimos estudos isoladamente tenham demonstrado uma redução não significativa nos desfechos combinados de morte ou DBP, na análise agrupada desses ensaios clínicos, houve uma redução pequena, mas estatisticamente significativa, no risco de morte ou DBP nos que utilizaram CPAP, com número necessário para tratar (NNT) variando de 20 a 35 (41).

Em outra metanálise, Schmölzer e cols. (2013) mostraram redução na incidência de DBP com significância limítrofe, em favor do grupo que recebeu CPAP precoce em sala de parto (RR 0,91; IC 95%: 0,82 - 1,01). Para o desfecho combinado morte ou DBP os resultados foram semelhantes, porém com maior nível de significância (RR 0,91; IC 95%: 0,84 - 0,99) e com NNT de 25 (42).

Uma recente metanálise da Cochrane, trouxe resultados mais positivos quanto ao uso do CPAP precoce (iniciado entre 5 -10 minutos de vida). Avaliados recém-nascidos < 32 semanas de idade gestacional ou com peso de nascimento <1500 gramas, o CPAP comparado à ventilação invasiva, com ou sem reposição de surfactante, reduziu a incidência de DBP às 36 semanas de IG corrigida (RR 0,89; IC 95%: 0,79 - 0,90) e reduziu as taxas do desfecho combinado morte ou DBP (RR 0,89; IC 95%: 0,81 - 0,97). Além disso, os prematuros que foram tratados com CPAP apresentaram menor necessidade de VM (RR 0,50; IC 95%: 0,42 - 0,59) e menos uso de surfactante (RR 0,54; IC 95%: 0,40 - 0,73) (20).

Uma das preocupações associadas ao uso do CPAP precoce em prematuros é o risco de extravasamento de ar. No “COIN Trial” o CPAP precoce se associou a um maior risco de pneumotórax, achado que não se repetiu nos estudos posteriores (23). No nosso estudo, o grupo de prematuros que utilizou CPAP em sala de parto apresentou incidência semelhante ao grupo que não (2,2% vs 2,4%), ambos significativamente menores que o grupo IOT (6,4 %; p= 0,03).

A síndrome do desconforto respiratório é caracterizada por redução de trocas gasosas, secundária à deficiência quantitativa e qualitativa de surfactante. Como consequência, ocorre

colapso alveolar, lesão do epitélio respiratório e endotélio vascular, culminando com processo inflamatório intra-alveolar. Essas alterações, em conjunto com um pulmão estruturalmente imaturo e com características anatômicas peculiares do arcabouço torácico do prematuro, justificam a frequente necessidade de suporte respiratório nesses recém-nascidos (7,8). Evidências sugerem que o tipo de assistência ventilatória oferecida na fase inicial da vida auxilia no manejo da SDR e diminui sua prevalência (10). Em nosso estudo os pacientes intubados em sala de parto apresentaram maior incidência de SDR em relação aos demais grupos.

Embora algumas pesquisas mostrem que o uso de CPAP precoce se associa com menor necessidade de surfactante (19), não observamos essa diferença em nossa análise quando comparados os grupos com ou sem CPAP. Porém, entre os pacientes intubados, quase sua totalidade recebeu surfactante (92%). Já a necessidade de uma segunda dose de surfactante foi menor nos que usaram CPAP em sala de parto (8%), sem diferença entre os outros grupos (G2: 20,4% vs G3 19%;  $p < 0,0001$ ).

Outras morbidades do período neonatal que poderiam influenciar nos resultados obtidos foram a presença de PCA e sepse precoce, cujas incidências foram maiores no grupo intubado, sem diferença entre os demais grupos.

Recém-nascidos prematuros com PCA apresentam maior risco teórico de complicações, incluindo morte e DBP. O PCA pode contribuir para o desenvolvimento da DBP devido ao maior desvio de sangue para os pulmões, resultando em edema pulmonar e na necessidade persistente de suporte ventilatório (43). Observamos em nossa análise que os grupos IOT (58%) e sem CPAP (51%), foram semelhantes em relação à presença de PCA, já o grupo que recebeu CPAP teve a incidência mais baixa (36%;  $p=0,019$ ). Esse achado poderia inferir maior gravidade e maior risco aos desfechos analisados. Porém, a variável PCA não foi constatada como fator de risco na análise multivariada. Esse resultado foi compatível com os encontrados em um estudo retrospectivo, no qual a presença de PCA não se associou ao risco de morte e DBP (43).

Em relação à sepse precoce, essa condição também poderia trazer ao grupo mais acometido situação de maior gravidade e instabilidade clínica, com maior necessidade de ventilação mecânica, gerando um fator de confusão para o estudo. Porém, assim como o PCA, na análise multivariada essa variável também não foi significativa para os desfechos avaliados.

Outras morbidades que se relacionam a maior gravidade do recém-nascido prematuro, e que são associadas ao maior uso de oxigênio, são a ROP e a HPIV. Mais uma vez o grupo intubado

em sala de parto foi o que mais frequentemente apresentou essas doenças em comparação aos grupos com ou sem CPAP, sem diferenças entre esses dois últimos.

Nossos resultados devem ser interpretados levando-se em conta as limitações inerentes ao estudo. Por se tratar de um estudo retrospectivo, com dados obtidos a partir de registros da unidade e de prontuários eletrônicos, não foi possível a avaliação de algumas variáveis, sendo também difícil estabelecer a relação temporal entre os fatores de risco e os desfechos. Além disso, por se tratar de estudo unicêntrico e com características próprias de assistência, os resultados podem refletir a realidade de um centro terciário, limitando sua extrapolação. Outra questão a ser considerada é que o estudo compreendeu um período amplo de tempo, durante o qual importantes mudanças ocorreram na assistência ao prematuro em sala de parto, por exemplo: o controle do uso e das concentrações de oxigênio, o uso do ventilador manual em T, além de outras medidas de assistência ao RN de muito baixo peso na UTI como o protocolo de caféina, que se iniciou na segunda metade do período analisado.

Apesar dessas limitações, o estudo tem pontos fortes a serem considerados. O número de prematuros analisados foi elevado para um estudo unicêntrico e trouxe informações importantes, como o aumento significativo do risco para DBP e óbito nos pacientes intubados. Além disso, por compreender um período longo, esse tipo de estudo colabora para o conhecimento do panorama geral da assistência neonatal no serviço e pode ser útil, como guia, para o desenvolvimento de planos e estratégias para a busca de melhorias nos cuidados dos prematuros de muito baixo peso.

## **7. CONCLUSÃO**

- Não houve diferença entre os desfechos dos grupos que receberam ou não CPAP em sala de parto.
- Os recém-nascidos que receberam CPAP em sala de parto, em comparação aos demais grupos, necessitaram de menos ventilação mecânica invasiva e foram os que mais frequentemente utilizaram a ventilação não invasiva como o único suporte ventilatório durante o período de hospitalização.
- O grupo IOT apresentou maior mortalidade e maior incidência de DBP e desfecho combinado DBP ou óbito, quando comparado aos grupos com ou sem CPAP. A intubação em sala de parto aumentou de forma independente a chance de morte e de DBP nos recém-

nascidos de muito baixo peso. Além disso foi o grupo que mais necessitou de ventilação invasiva e o que permaneceu mais tempo sob oxigenoterapia.

- O tempo de ventilação mecânica aumentou de forma independente a chance para óbito.
- Não usar ventilação mecânica durante a internação foi fator protetor para DBP e o tempo de oxigenoterapia correlacionou-se com maior chance para DBP.
- Nos < 29 semanas de idade gestacional, o óbito e o desfecho combinado óbito/DBP foram maiores no grupo intubado. Na faixa entre 29 e < 32 semanas o grupo intubado apresentou maior incidência em todos os desfechos avaliados. Não houve diferenças na faixa  $\geq$  a 32 semanas.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados do nosso estudo sugerem que o uso do CPAP precoce de forma isolada não tem impacto significativo no prognóstico de prematuros de muito baixo peso, sendo necessário um conjunto de mudanças a fim de atingir esse objetivo.

Porém, consideramos que seu uso deve ser estimulado como suporte respiratório preferencial na estabilização de prematuros de muito baixo peso na sala de parto, com a intenção de evitar a intubação e a ventilação mecânica, o tanto quanto possível. Nosso estudo mostrou que o CPAP precoce é seguro, e não aumentou o risco de extravasamento de ar ou outras complicações.

A realização dessa pesquisa nos forneceu dados e conhecimentos para que pudéssemos produzir um protocolo de assistência, com propostas e estratégias a serem adotadas na recepção, assistência, transporte intra-hospitalar (centro obstétrico para UTI neonatal) e manejo respiratório inicial do prematuro na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patel R M, Kandefer S, Walsh M C, Bell E F, Carlo W A, Laptook A R, *et al.* Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* 2015; 372 (4):331-340.
2. Akinloye O, O’Connell C, Allen A C, El-Naggar W. Post-resuscitation care for neonates receiving positive pressure ventilation at birth. *Pediatrics.* 2014; 134 (4):e1057-e1062.
3. Dhaded S M, Somannavar M S, Vernekar S S, Goudar S S, Mwenche M, Derman M, *et al.* Neonatal mortality and coverage of essential newborn interventions 2010 - 2013: a prospective, population-based study from low-middle income countries. *Reprod Health,* 2015;12 Suppl 2(Suppl 2):S6.
4. Ministério da Saúde. Datasus [internet]. Brasília; 2016. [acesso em 18 abr 2020]. Disponível em: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi\\_](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi_)
5. Melo A M A G P, Belem M O U. Aspectos peculiares do crescimento e Desenvolvimento do prematuro. São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo; 2020 [acesso em 1 jul 2020]. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/2020/03/09/aspectos-peculiares-do-crescimento-e-desenvolvimento-do-prematuro/>
6. Guinsburg R, Almeida M F B. Reanimação do Prematuro <34 semanas em sala de parto: diretrizes 2016 da Sociedade Brasileira de Pediatria [internet]. São Paulo, 2016 [acesso em 20 fev 2020]. Disponível em: [www.sbp.com.br/reanimacao](http://www.sbp.com.br/reanimacao).
7. Hooper S B, Polglase G R, Roehr C C. Cardiopulmonary changes with aeration of the newborn lung. *Paediatr Respir Rev,* 2015; 16 (5):147-150.
8. Segre C A M, Costa H P F, Lippi U G. Perinatologia: fundamentos e prática. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2015.
9. Jobe A H, Hillman N, Polglase G, Kramer B W, Kallapur S, Pillow J. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. *Neonatology,* 2008; 94 (3):190-196.
10. Alvira C M, Morty R E. Can we understand the pathobiology of bronchopulmonary dysplasia? *J Pediatr,* 2017; 190:27-37.
11. Aguiar C R, Rugolo L M S S, Costa H P F, Sadeck L S R, Costa M T Z, Pachi P R, *et al.* O recém-nascido de muito baixo peso. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
12. Permall D L, Pasha AB, Chen X. Current insights in non-invasive ventilation for the treatment of neonatal respiratory disease. *Ital J Pediatr,* 2019; 45(1):105.
13. Wiswell, T. E. Resuscitation in the delivery room: lung protection from the first breath. *Respir Care,* 2011;56(9):1360-1367.

14. Jobe A H, Kramer B W, Moss T J, Newnham J P, Ikegami M. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res*, 2002; 52(3):387-392.
15. Higgins R D, Jobe A H, Koso-thomas M, Bancalari E, Viscardi R M, Hartert T V, *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr*, 2018;197:300-308.
16. Voynow J A. “New” bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Pediatr Respir Rev*, 2017;24:17-18.
17. Foglia E E, Jensen E A, Kirpalani H. Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Perinatol*, 2017;37(11):1171-1179.
18. Schmidt B, Roberts R S, Davis P, Doyle L W, Barrington K J, Ohlsson A, Solimano A, *et al.* Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 2006; 354 (20):2112-2121.
19. Lyra J C, Berriel L D. Pressão positiva contínua nas vias aéreas ou surfactante na sala de parto? *In: Procianoy R S, Leone C R. (org.). Programa de Atualização em Neonatologia - PRORN: ciclo 16. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2019. v.3 p. 11-28.*
20. Subramaniam P, Ho J J, Davis P G. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 14(6):CD001243.
21. Sweet D G, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, *et al.* European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update. *Neonatology*, 2019;115(4):432-450.
22. Gonçalves-Ferri W A, Martinez F E, Caldas J P S, Marba S T M, Fekete S, Rugolo L, *et al.* Application of continuous positive airway pressure in the delivery room: a multicenter randomized clinical trial. *Braz J Med Biol Res*, 2014;47(3): 259-264.
23. Colin J M, Davis P D, Doyle L W, Brion L P, Hascoet J M, Carlin J B. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants (COIN Trial). *N Engl J Med*, 2008; 358(7):700-708, 2008.
24. Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NIchd Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*, 2010;362(21);1970-1979.
25. Bell M J, Ternberg J L, Feigin R D, Keating J P, Marshall R, Barton L, *et al.* Necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based on clinical staging. *Ann Surg*, 1978;187(1):1-7.

26. Ballard J N, Khoury JC, Wedig K, Wang J, Eilers- Walsman B L, Lipp R. New Ballard Score expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*, 1991;119(3):417-423.
27. Papile L A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*, 1978; 92(4):529-534.
28. Ministério da Saúde. Datasus [internet]. Brasília, 2020 [acesso em 17 abr 2020]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
29. Avery M E, Tooley W H, Keller J B, Hurd S S, Bryan M H, Cotton R B, *et al.* Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*, 1987;79(1):26-30.
30. Gagliardi L, Bellù R, Lista G, Zanini R. Do differences in delivery room intubation explain different rates of bronchopulmonary dysplasia between hospitals? *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2010;96(1):F30-F35.
31. Gemmell L, Martin L, Murphy K E, Modi N, Hakansson S, *et al.* Hypertensive disorders of pregnancy and outcomes of preterm infants of 24 to 28 weeks' gestation. *J Perinatol*, 2016; 36(12):1067-1072.
32. Chaim S O S, Oliveira S M J V, Kimura A. Pregnancy-induced hypertension and the neonatal outcome. *Acta paul. Enferm.*, 2008;21(1):53-58.
33. Almeida M F, Guinsburg R, Martinez F E, Procianoy R S, Leone C R, Marba S T M, *et al.* Perinatal factors associated with early deaths of preterm infants born in Brazilian Network on Neonatal Research centers. *J Pediatr*, 2008; 84(4):300-307.
34. Watterberg K L, Demers L M, Scott S M, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*, 1996;97(2):210-215.
35. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel S R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2017; 21(3):CD004454.
36. Koti J, Murki S, Gaddam P, Reddy A, Redy M D R. Bubble CPAP for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Indian Pediatr*, 2010; 47(2):139-143.
37. Harsha S S, Archana B R. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in predicting mortality and morbidity in NICU. *J Clin Diagn Res*, 2015; 9(10):SC10-SC12.
38. Van Marter L J, Allred E N, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, *et al.* Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic 22 lung disease? *Pediatrics*, 2000;105(6):1194-1201.

39. Ammari, A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr*, 2005;147(3): 341-347.
40. Wai K C, Kohn M A, Ballard R A, Truog W E, Black D M, Asselin J M, *et al.* Early cumulative supplemental oxygen predicts bronchopulmonary dysplasia in high risk extremely low gestational age newborns. *J Pediatr*, 2016; 177: 97-102.e2.
41. Dunn M S, Kaempf J, Klerk A, Klerk R, Reilly M, Howard D, *et al.* Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*, 2011; 128(5):e1069-1076.
42. Schmölder G M, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2013;347(3):f5980-f5980.
43. Chock V Y, Pun R, Oza A, Benitz W E, Van Meurs K, Whittemore A S, *et al.* Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*, 2013;75(4):570-575.

## 10. ANEXOS

ANEXO 1. Características maternas por faixa de idade gestacional.

	< 29 sem					29 - < 32 sem					≥ 32 sem				
	T (314)	G1 (134)	G2 (32)	G3 (148)	P	T (248)	G1 (177)	G2 (37)	G3 (34)	P	T (70)	G1 (51)	G2 (14)	G3 (5)	P
<b>Pré-natal (%)</b>	299 (95,2)	129 (96,2)	31 (96,8)	139 (93,9)	0,5864	237 (95,5)	174 (98,3) <b>a</b>	33 (89,1) <b>b</b>	30 (88,2) <b>b</b>	<b>0,0041</b>	70 (100)	51 (100)	14 (100)	5 (100)	-
<b>Doença hipertensiva (%)</b>	140 (44,5)	49 (36,5)	7 (21,8)	48 (32,4)	0,2757	112 (45,1)	89 (50,2) <b>a</b>	14 (37,8) <b>b</b>	9 (26,4) <b>b</b>	<b>0,0238</b>	54 (77,1)	41 (80,3)	9 (64,2)	4 (80,0)	0,4402
<b>RPMO &gt; 18 hs (%)</b>	61 (19,4)	29 (21,6)	2 (6,2)	30 (20,2)	0,1329	41 (16,5)	29 (16,3)	6 (16,2)	6 (17,6)	0,9821	4 (5,7)	1 (1,9) <b>a</b>	1 (7,1) <b>a</b>	2 (40,0) <b>b</b>	<b>0,0021</b>
<b>Corioamnionite (%)</b>	45 (14,3)	14 (10,4) <b>a</b>	1 (3,1) <b>b</b>	30 (20,2) <b>a</b>	<b>0,0102</b>	15 (6,0)	9 (5,0)	2 (5,4)	4 (11,7)	0,3212	0	0	0	0	-
<b>CEAN (%)</b>	267 (85,0)	123 (91,7) <b>a</b>	24 (75,0) <b>b</b>	120 (81,0) <b>a</b>	<b>0,0102</b>	226 (91,1)	170 (96,0) <b>a</b>	29 (78,3) <b>b</b>	27 (79,4) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>	63 (90,0)	46 (90,1)	12 (85,7)	5 (100)	0,6559

RPMO: rotura prematura de membranas ovulares; CEAN: corticosteroide antenatal.

Teste de comparação de proporções. Proporções seguidas de mesma letra não diferem ao nível de 5%.

**ANEXO 2. Características neonatais e de assistência em sala de parto, por faixa de idade gestacional.**

	< 29 sem					29 - < 32 sem					≥ 32 sem				
	T (314)	G1 (134)	G2 (32)	G3 (148)	P	T (248)	G1 (177)	G2 (37)	G3 (34)	P	T (70)	G1 (51)	G2 (14)	G3 (5)	P
<b>Parto C (%)</b>	180 (57,3)	83 (61,9)	15 (46,8)	82 (55,4)	0,2444	178 (71,7)	132 (74,5)	22 (59,4)	24 (70,5)	0,1756	64 (91,4)	48 (94,1)	11 (78,5)	5 (100)	0,1428
<b>Peso(g) (md;P25-75)</b>	900	1002a	893b	809b	<0,0001	1209	1204	1263	1178	0,2419	1339	1334	1371	1294	0,4197
<b>IG (md;P25-75)</b>	26,6	27,3a	26,5b	26,0b	<0,0001	30,2	30,2	30,2	29,9	0,0839	32,6	32,6	32,8	32,6	0,7136
<b>PIG (%)</b>	25 (8,6)	5 (3,7)	3 (9,3)	17 (11,4)	0,0531	41 (16,5)	26 (14,6)a	4 (10,8)a	11 (32,3)b	<b>0,0237</b>	19 (27,1)	15 (29,4)	4 (28,5)	0	0,3661
<b>Apgar 1' &lt; 7 (%)</b>	239 (76,1)	76 (56,7)a	20 (62,5)a	144 (97,2) b	<0,0001	154 (62,0)	109 (61,5)a	14 (37,8) b	31 (91,1)c	<0,0001	29 (41,4)	23 (45,0)a	1 (7,1)b	4 (80,0) c	<b>0,0061</b>
<b>Apgar 5' &lt; 7 (%)</b>	106 (33,7)	11 (8,2)a	4 (12,5)a	91 (61,4) b	<0,0001	36 (12,5)	14 (7,9)a	2 (5,4)a	20 (58,8)b	<0,0001	4 (5,7)	1 (1,9)a	0a	3 (60,0) b	<0,0001
<b>Sexo masculino (%)</b>	150 (47,7)	64 (47,7)	14 (43,7)	72 (48,6)	0,8811	130 (52,4)	98 (55,3)	16 (43,2)	16 (47,0)	0,3234	35 (50,0)	26 (50,9)	6 (42,8)	3 (60,0)	0,7767
<b>SNAPPE II ≥ 40 (%)</b>	143 (45,5)	25 (18,6)a	16 (50,0)b	102 (68,9) b	<0,0001	34 (13,7)	17 (9,6)a	5 (13,5)a	12 (35,2)b	<b>0,0003</b>	4 (5,7)	2 (3,9)	1 (7,1)	1 (20,0)	0,3245
<b>VPP em SP (%)</b>	251 (79,9)	84 (62,6) a	19 (59,3)a	148 (100)b	<0,0001	160 (64,5)	111 (62,7)a	16 (43,2) b	34 (100)c	<0,0001	32 (45,7)	25 (49,0)a	2 (14,2) b	5 (100)c	<b>0,0028</b>
<b>Ventilador Manual em T (%)</b>	167 (53,1)	66 (49,2)a	5 (15,6)b	96 (64,8) a	<0,0001	113 (45,5)	86 (48,5)a	4 (10,8) b	24 (70,5)c	<0,0001	24 (34,2)	19 (37,2)a	0b	5 (100)c	<b>0,0001</b>
<b>Ventilação com B&amp;M (%)</b>	84 (26,7)	18 (13,4)a	14 (43,7)b	52 (35,1) b	<0,0001	47 (18,9)	25 (14,1)a	12 (32,4) b	10 (29,4)b	<b>0,0087</b>	8 (11,4)	6 (11,7)	2 (14,2)	0	0,6826
<b>Massagem cardíaca em SP (%)</b>	20 (6,3)	0a	0a	20 (13,5) b	<0,0001	1 (0,4)	0a	0a	1 (2,9)b	<b>0,0424</b>	0	0	0	0	-
<b>Drogas para reanimação em SP (%)</b>	9 (2,8)	0a	0a	9 (6,0)b	<b>0,0055</b>	1 (0,4)	0a	0a	1 (2,9)b	<b>0,0424</b>	0	0	0	0	-

IG: idade gestacional; Parto C: parto cesário; PIG: pequeno para idade gestacional; SP: sala de parto; VPP: ventilação com pressão positiva; B&M: balão e máscara; SNAPPE II: "Score for Neonatal Acute Physiologywith Perinatal Extension".

Teste de comparação de proporções. Proporções seguidas de mesma letra não diferem ao nível de 5%.

PN e IG – teste de Kruskal-Walis seguido do teste de comparação múltipla de Dunn.

**Anexo 3. Principais morbidades neonatais por faixa de idade gestacional.**

	< 29 sem					29- <32 sem					≥ 32 sem				
	T	G1	G2	G3	P	T	G1	G2	G3	P	T	G1	G2	G3	P
<b>SDR (%)</b>	<b>(314)</b> 292 (92,9)	<b>(134)</b> 118 (88,0) <b>a</b>	<b>(32)</b> 29 (90,6) <b>a</b>	<b>(148)</b> 145 (97,9) <b>b</b>	<b>0,0042</b>	<b>(248)</b> 168 (67,7)	<b>(177)</b> 118 (66,6)	<b>(37)</b> 19 (51,3) <b>a</b>	<b>(34)</b> 31 (91,1) <b>b</b>	<b>0,0013</b>	<b>(70)</b> 16 (22,8)	<b>(51)</b> 12 (23,5)	<b>(14)</b> 1 (7,1)	<b>(5)</b> 3 (60,0)	0,0572
<b>SPU (%)</b>	14 (4,4)	13 (9,7) <b>a</b>	1 (3,1) <b>b</b>	0 <b>b</b>	<b>0,0003</b>	58 (23,3)	46 (25,9)	10 (27,0) <b>a</b>	2 (8,8) <b>b</b>	<b>0,0341</b>	39 (55,7)	33 (64,7) <b>a</b>	5 (35,7) <b>b</b>	1 (20,0) <b>b</b>	<b>0,0382</b>
<b>Escape de ar(%)</b>	19 (6,0)	6 (4,4)	1 (3,1)	12 (8,1)	0,3384	2 (0,8)	1 (0,5)	1 (2,7)	0	0,3555	1 (1,4)	1 (1,9)	0	0	0,8278
<b>HPP (%)</b>	30 (9,5)	14 (10,4)	1 (3,1)	15 (10,1)	0,4248	8 (3,2)	2 (1) <b>a</b>	0 <b>a</b>	6 (17,6) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>	2 (2,8)	1 (1,9)	0	1 (20,0)	0,0535
<b>Hem pulm (%)</b>	23 (7,3)	8 (5,9)	4 (12,5)	11 (7,4)	0,4432	5 (2,0)	3 (1,5)	1 (2,7)	1 (2,9)	0,8487	0	0	0	0	-
<b>Pnm Cong (%)</b>	25 (7,9)	11 (8,2)	2 (6,2)	12 (8,1)	0,9308	22 (8,8)	16 (9,0)	2 (5,4)	4 (11,7)	0,6351	0	0	0	0	-
<b>PCA (%)</b>	202 (64,3)	81 (60,4)	25 (78,1)	96 (64,8)	0,1693	72 (29)	47 (26,5)	16 (43,2)	9 (26,4)	0,1187	3 (4,2)	2 (3,9)	1 (7,1)	0	0,7714
<b>NEC (%)</b>	23 (7,3)	7 (5,2)	3 (9,3)	13 (8,7)	0,4645	16 (6,4)	12 (6,7)	4 (10,8)	0	0,1702	2 (2,8)	2 (3,9)	0	0	0,6815
<b>HPIV<sup>a</sup> grs ¾(%)</b>	71 (22,6)	19 (14,1) <b>a</b>	6 (18,7) <b>a</b>	41 (27,7) <b>b</b>	<b>0,0196</b>	12 (4,8)	7 (3,9)	2 (5,4)	3 (8,8)	0,4727	1 (1,4)	1 (1,9)	0	0	0,8278
<b>ROP (%)</b>	56 (17,8)	21 (15,6)	6 (18,7)	29 (19,5)	0,6842	8 (3,2)	3 (1,5)	3 (8,1)	2 (5,8)	0,0853	0	0	0	0	-
<b>Sepse prec (%)</b>	76 (24,2)	23 (17,1) <b>a</b>	7 (21,8) <b>a</b>	46 (31,0) <b>b</b>	<b>0,0231</b>	24 (9,6)	14 (7,9)	6 (16,2)	4 (11,7)	0,2709	2 (2,8)	0 <b>a</b>	1 (7,1) <b>a</b>	1 (20,0) <b>b</b>	<b>0,0210</b>
<b>Sepse tardia (%)</b>	102 (32,4)	39 (29,1) <b>a</b>	18 (56,2)	45 (30,4) <b>a</b>	<b>0,0099</b>	49 (19,7)	33 (18,6)	8 (21,6)	8 (23,5)	0,7693	3 (4,2)	2 (3,9)	1 (7,1)	0	0,7714

SDR: síndrome do desconforto respiratório; SPU: síndrome do pulmão úmido; HPP: hipertensão pulmonar; Hemor Pulm: hemorragia pulmonar; Pnm cong: pneumonia congênita; PCA: persistência do canal arterial; NEC: enterocolite necrosante; HPIV: hemorragia peri/intraventricular de qualquer grau; ROP: retinopatia da prematuridade; Sepse prec: sepse nas primeiras 72 horas de vida;

Valores em mediana – teste de Kruskal-Walis seguido do teste de comparação múltipla de Dunn.

**Anexo 4.** Principais procedimentos de assistência respiratória e tempo de internação hospitalar, por faixa de idade gestacional.

	< 29 sem					29- <32 sem					≥ 32 sem				
	T	G1	G2	G3	P	T	G1	G2	G3	P	T	G1	G2	G3	P
<b>Adm Surfa (%)</b>	<b>(314)</b> 267 (85,0)	<b>(134)</b> 98 (73,1)a	<b>(32)</b> 26 (81,2)a	<b>(148)</b> 143 (96,6)b	<b>&lt;0,0001</b>	<b>(248)</b> 116 (46,7)	<b>(177)</b> 75 (42,3) <b>a</b>	<b>(37)</b> 14 (37,8)a	<b>(34)</b> 27 (79,4) <b>b</b>	<b>0,0001</b>	<b>(70)</b> 8 (11,4)	<b>(51)</b> 5 (9,8)	<b>(14)</b> 1 (7,1)	<b>(5)</b> 2 (40,0)	0,1097
<b>2ª dose surfa (%)</b>	62 (19,7)	18 (13,4)a	13 (40,6) <b>b</b>	31 (20,9)a	<b>0,0021</b>	18 (7,2)	10 (5,6)	3 (8,1)	5 (14,7)	0,1719	2 (2,8)	1 (1,9)	1 (7,1)	0	0,5430
<b>VM (%)</b>	276 (87,8)	99 (73,8)a	30 (93,7) <b>b</b>	147 (99,3)b	<b>&lt;0,0001</b>	120 (48,3)	68 (38,4) <b>a</b>	20 (54,0)a	32 (94,1) <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>	13 (18,5)	7 (13,7) <b>a</b>	2 (14,2) <b>a</b>	4 (80,0)b	<b>0,0012</b>
<b>Apenas VNi (%)</b>	38 (12,1)	35 (26,1)a	2 (6,2)b	1 (0,6)c	<b>&lt;0,0001</b>	123 (49,5)	107 (60,4) <b>a</b>	15 (40,5)b	1 (2,9)c <b>b</b>	<b>&lt;0,0001</b>	48 (68,5)	41 (80,3) <b>a</b>	6 (42,8) <b>b</b>	1 (20,0)c	<b>0,0014</b>
<b>T VM (mediana)</b>	12	14a	12b	10b	<b>0,0027</b>	4	4a	4a	5b	<b>&lt;0,0001</b>	1,5	1,5	7,5	1	0,1623
<b>T O<sub>2</sub> (mediana)</b>	26	26	32	20,5	0,7317	7	6a	6a	16,5b	<b>0,0003</b>	1	1	1	2,5	0,0776
<b>CE DBP (%)</b>	36 (11,4)	16 (11,9)	2 (6,2)	18 (12,1)	0,6194	4 (1,6)	3 (1,5)	0	1 (2,9)	0,6089	1 (1,4)	1 (1,9)	0	0	0,8278
<b>T internação (md;P25-75)</b>	52,5	54,9	61,4	48,3	0,1623	40,9	41,3	37,6	42,3	0,4231	29,4	30,0	29,5	23	0,6470

T internação: tempo de internação hospitalar em dias; VM: ventilação mecânica; VNI: ventilação não invasiva; T VM: tempo de ventilação mecânica em dias; T O<sub>2</sub>: tempo de oxigênio em dias; Adm Surfa: administração de surfactante; CE DBP: corticosteroide pós-natal para displasia broncopulmonar.

Valores em mediana – teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de comparação múltipla de Dunn.

**Anexo 5. Parecer do CEP**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP em reunião ordinária no dia 06/05/2020.

Número do Parecer: 4.010.325

CAAE: 30822920.0.0000.5411

