

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 31/07/2022.



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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 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).

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_
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.
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.