

**SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM NEONATOLOGIA**

GUSTAVO BORELA VALENTE

**ADMINISTRAÇÃO DE SURFACTANTE EXÓGENO POR
MÉTODO MINIMAMENTE INVASIVO E ESTRATÉGIA
TRADICIONAL – EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
NEONATAL DO DISTRITO FEDERAL**

BRASÍLIA- DF

Fevereiro, 2020

GUSTAVO BORELA VALENTE

**ADMINISTRAÇÃO DE SURFACTANTE EXÓGENO POR MÉTODO
MINIMAMENTE INVASIVO E ESTRATÉGIA TRADICIONAL – EM UNIDADE
DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DO DISTRITO FEDERAL**

Projeto de Pesquisa apresentado à Escola Superior de Ciências da Saúde como Trabalho de Conclusão de Programa de Residência Médica em Neonatologia do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB) da Secretária Estadual de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), como requisito para a Conclusão de Residência - 2020.

Orientadora: Marta David Rocha de Moura

Graduada em Medicina UFAL/ Residência Médica em Pediatria e Neonatologia FEPCS-SESDF – HMIB/ Mestrado UNESP / Doutorado em andamento ESCS

Brasilia, 28 de fevereiro de 2020

BANCA EXAMINADORA

Orientador

1º Membro da Banca Examinadora

2º Membro da Banca Examinadora

Administração de surfactante exógeno por método minimamente invasivo e estratégia tradicional – em unidade de terapia intensiva neonatal do Distrito Federal

Administration of exogenous surfactant by minimally invasive method and traditional strategy - in a neonatal intensive care unit in the Federal District

Resumo

Objetivos: Comparar o perfil clínico epidemiológico dos pacientes assistidos no serviço de Terapia Intensiva Neonatal de unidade do Distrito Federal que receberam surfactante endógeno por métodos minimamente invasivos versus os que receberam por intubação (estratégia tradicional) **Materiais e métodos:** Trata-se de estudo descritivo transversal realizado através de análise retrospectiva de dados de prontuário eletrônico dos casos de síndrome do desconforto respiratório que preenchiam critérios conforme rotina da unidade para realização de surfactante exógeno. A amostra se restringe a pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal entre Novembro de 2016 a Agosto de 2019. Posteriormente, dados foram convertidos em informações descritivas com tabelas de frequências absolutas e relativas, além do cruzamento das variáveis entre os grupos com teste estatísticos: qui-quadrado de Pearson, correção de continuidade, razão de verossimilhança, teste exato de Fisher, associação linear e estimativa de risco (odds ratio) **Resultados:** Os grupos foram comparáveis, uma vez que a médias das variáveis foram submetidas ao teste T de Student. A necessidade de reanimação na sala de parto foi determinante em relação aos grupos, visto que se a intubação ocorresse ao nascimento, provavelmente surfactante seria administrado associado a ventilação mecânica. Filhos de mães que tiveram infecções perinatais e bebês com sepsis neonatal precoce tinha risco aumentado para uso de surfactante de forma invasiva. O uso de corticóide antenatal (esquema completo) e a tentativa de CPAP nasal foram fatores protetores para administração minimamente invasiva. De forma que o grupo do mini-insure teve como desfechos mais favoráveis: menos tempo de ventilação mecânica, menos lesões cerebrais e retinopatia da prematuridade, contudo não houve impacto significativo estatisticamente em relação a displasia e mortalidade. **Discussão:** Os dados da amostra correlacionados com a literatura são condizente, ainda há uma grande variedade de resultados associados ao uso de surfactante minimamente invasivo. É um assunto bastante estudados, pois com o aprimoramento da assistência neonatal, cada vez mais se busca reduzir os efeitos lesivos da ventilação mecânica a curto e longo prazo. **Conclusão:** O estudo permitiu adquirir dados relevantes acerca da população atendida na unidade de saúde, cumprindo assim o objetivo deste estudo. As características clínicas e epidemiológicas são essenciais para que os profissionais de saúde fiquem atentos a grupos de risco. A sistematização e atualização constante das equipe multidisciplinar é essencial na colaboração para um manejo apropriado e individualizados dos casos de síndrome do desconforto respiratório que necessitam de surfactante. Dessa forma, é possível prevenir desfechos desfavoráveis e ter um seguimento ambulatorial diferenciado para estes pacientes.

Palavras-chave: Síndrome desconforto respiratório do recém nascido, surfactante, displasia broncopulmonar, CPAP nasal em sala de parto, surfactante minimamente invasivo

Abstract

Objectives: Compare the epidemiological clinical profile of patients assisted in the Neonatal Intensive Care Service of Federal District unit, who received endogenous surfactant by minimally invasive methods versus those who received it by intubation (traditional strategy) **Materials and methods:** This is a descriptive cross-sectional study carried out using retrospective analysis of data from electronic medical records of cases of respiratory distress syndrome that met criteria according to the unit's routine for performing exogenous surfactant. The sample is restricted to patients admitted to the Neonatal Intensive Care Unit between November 2016 to August 2019. Subsequently, data were converted into descriptive information with tables of absolute and relative frequencies, in addition to the crossing of variables between groups with statistical tests: Pearson's chi-square, continuity correction, likelihood ratio, Fisher's exact test, linear association and risk estimate (odds ratio) **Results:** The groups were comparable, since the means of the variables were submitted to the Student's T test. The need for resuscitation in the delivery room was decisive in relation to the groups, since if intubation occurred at birth, surfactant would probably be administered in association with mechanical ventilation. Children of mothers who had perinatal infections and babies with early neonatal sepsis were at increased risk for invasive surfactant use. The use of corticosteroids prenatal (complete regimen) and attempted CPAP were protective factors for minimally invasive administration. As a result, the mini-insure group had more favorable outcomes: less time on mechanical ventilation, less brain damage and retinopathy of prematurity, however there was no statistically significant impact in relation to dysplasia and mortality. **Discussion:** The sample data correlated with the literature is consistent, there is still a wide variety of results associated with the use of minimally invasive surfactant. It is a subject that has been extensively studied, as with the improvement of neonatal care, more and more efforts are being made to reduce the harmful effects of mechanical ventilation in the short and long term. **Conclusion:** The study made it possible to acquire relevant data about the population served at the health unit, thus fulfilling the objective of this study. Clinical and epidemiological characteristics are essential for health professionals to be aware of risk groups. The systematization and constant updating of the multidisciplinary team is essential in the collaboration for an appropriate and individualized management of cases of respiratory distress syndrome that require surfactant. Thus, it is possible to prevent unfavorable outcomes and have a different outpatient follow-up for these patients.

Key words: Newborn's respiratory distress syndrome, surfactant, bronchopulmonary dysplasia, nasal CPAP in delivery room, minimally invasive surfactant

INTRODUÇÃO

Os recém-nascidos prematuros enfrentam dificuldades nos primeiros minutos após o nascimento para estabelecer uma respiração eficaz. Isso ocorre devido a imaturidade anatômica e funcional da cavidade torácica e pulmões que predis põem à insuficiência respiratória.¹

Durante as últimas três décadas, houve avanços significativos na neonatologia para melhorar a sobrevivência de todos os neonatos prematuros. Entre essas intervenções, as mais significativas foram esteróides pré-natais, terapia surfactante e modos de ventilação mais gentis, já que a causa mais comum e precoce de mortalidade e morbidade em prematuros tem sido a síndrome do desconforto respiratório (SDR) devido à deficiência de surfactante.^{2,3}

Os prematuros devem ser estabilizados com CPAP na sala de parto, reservando ventilação mecânica invasiva para lactentes que falham no suporte respiratório não invasivo. Para lactentes que necessitam de intubação endotraqueal e ventilação mecânica logo após o parto, o surfactante deve ser administrado precocemente. A titulação prudente do oxigênio suplementar é essencial para conseguir saturações alveoladas e prevenir a ocorrência de broncodisplasia pulmonar (DBP).⁴

Os pulmões de bebês prematuros são particularmente suscetíveis à lesão pulmonar induzida por ventilador.⁵⁻¹⁰ O uso de ventilação não invasiva com pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) nasal foi demonstrado causar menos lesão alveolar em comparação com a ventilação mecânica via tubo endotraqueal.^{5,11-13}

As intervenções promissoras que podem reduzir ainda mais a DBP, como a administração de surfactantes não invasivos, estão atualmente em investigação.

Para impedir a intubação para a administração do surfactante em prematuros com SDR, as técnicas menos invasivas do surfactante tem sido descritas e estudadas com resultados promissores.^{1,14-16} Destas técnicas, o uso de um cateter fino para a entrega intratraqueal do surfactante em prematuros com respiração espontânea de prematuros em CPAP nasal é a mais estudada (LISA), com benefícios propostos em termos de melhor sobrevivência e diminuição da necessidade de ventilação mecânica.¹⁷

Com as melhorias na assistência aos prematuros (principalmente prematuros extremos e baixo peso) tais como uso precoce do CPAP na sala de

parto, ajustes de parâmetros adequados para fornecer melhor complacência pulmonar e reduzir necessidade de intubação orotraqueal, a administração de surfactante minimamente invasivo se tornou uma realidade mais frequente na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB). De forma que, desde outubro 2016; foi estabelecido um protocolo na unidade (denominado Mini Insure) com especificações das indicações e técnica de administração do surfactante, adaptadas ao cenário de infraestrutura do serviço.¹⁸

O grupo principal foco deste estudo (grupo “caso”) corresponde aos recém-nascidos com idade gestacional compreendida entre 25 e 32 semanas que apresentam respiração espontânea associada a SDR, com necessidade de suporte respiratório (CPAP nasal) e FiO₂ maior que 30 % para manter saturação de oxigênio alvo (90-95% após 10 minutos do nascimento) – elegíveis para administração de surfactante minimamente invasivo. Já o grupo “controle” que foi adotada a “estratégia tradicional” foram aqueles bebês que receberam surfactante em cânula traqueal e foram ventilados para que o surfactante fosse distribuído.

A ênfase deste trabalho consiste em sintetizar os resultados clínicos e epidemiológicos dos pacientes que foram elegíveis para protocolo de Mini Insure em comparação com pacientes que receberam surfactante da forma tradicional (em ventilação mecânica).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo transversal realizado através de análise retrospectiva de dados de prontuário eletrônico dos casos de síndrome do desconforto respiratório que preenchem critérios conforme rotina da unidade para realização de surfactante exógeno. A amostra se restringe a pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal entre Novembro de 2016 a Agosto de 2019. O período foi escolhido por conveniência, pois em Outubro de 2016 foi confeccionado o protocolo da unidade acerca da administração de surfactante de forma minimamente invasiva (denominado Mini-Insure) e desde então os dados foram coletados e armazenados em bancos de dados da unidade.

O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Fundação de Ensino e Pesquisa (FEPECS) do Distrito Federal sendo posteriormente iniciada a coleta dos dados.

Os sujeitos incluídos inicialmente foram pacientes com idade gestacional entre 25 semanas e 32 semanas que apresentaram síndrome do desconforto respiratório (SDR) ao nascimento com critérios para administração de surfactante. Recém-nascidos com idade gestacional compreendida entre 25 e 32 semanas que apresentam respiração espontânea associada a SDR, com necessidade de suporte respiratório (CPAP nasal) e FiO₂ maior que 30 % para manter saturação de oxigênio alvo (90-95% após 10 minutos do nascimento) – elegíveis para administração de surfactante minimamente invasivo foram selecionados por busca ativa nos prontuários e pareados 1:1 com outros pacientes com idade gestacional entre 25 semanas e 32 semanas que apresentaram síndrome do desconforto respiratório (SDR) ao nascimento com critérios para administração de surfactante, contudo os quais o surfactante foi administrado em tubo orotraqueal e realizada ventilação mecânica.

Foram analisadas 232 fichas de prontuários dos pacientes que receberam surfactante e selecionados os que se atendem os critérios de inclusão do estudo. Desta amostra, foram excluídas 55 fichas de pacientes com idade gestacional superior ao intervalo estabelecido, 5 fichas de paciente com malformações múltiplas e graves, 12 fichas duplicadas que se referiam a um mesmo paciente. Restaram 160 registros de prontuários, dos quais 44 pacientes correspondiam ao grupo de paciente que receberam surfactante minimamente invasivo (seleção

por busca ativa) e outros 44 pacientes foram selecionados aleatoriamente para corresponder ao grupo controle, os quais receberam surfactante com ventilação mecânica.

As variáveis independentes analisadas foram: idade gestacional, gênero, via de parto, peso de nascimento, perímetro cefálico ao nascimento, apgar no 1º e 5º minuto de vida, necessidade de manobras de reanimação, qual tipo de reanimação foi realizada, acompanhamento pré-natal, número de consultas, hipertensão materna, diabetes mellitus gestacional, ocorrência de infecção no final da gestação, tempo de bolsa rota; sorologias para HIV, sífilis, hepatite B e C, toxoplasmose, citomegalovírus e rubéola; uso adequado de corticóide antenatal, classificação de acordo com idade gestacional e peso (pelos critérios de Lubchenco et al. e Margotto), com quantas horas de vida recebeu surfactante, tipo de surfactante, número de doses de surfactante, tentativa de CPAP em sala de parto, tempo em dias de uso de ventilação mecânica, ocorrência de pneumotórax, uso de oxigênio aos 28 dias de vida, uso de oxigênio com idade gestacional pós concepção igual 36 semanas, realização de ecografia transfontanela e pior resultado encontrado, avaliação da fundoscopia e pior resultado encontrado, persistência de canal arterial e tratamento do mesmo, sepse precoce, sepse tardia, ocorrência de malformações únicas e desfecho final do paciente (alta ou óbito).

Após coleta das variáveis, foram confeccionadas tabelas para avaliar as frequências de cada variável alvo de estudo. O dado era considerado “ignorado” quando não havia registro da informação no prontuário ou não se aplicava ao caso (devido a óbito antes de alcançar 28 dias ou fazer exame, por exemplo)

A manipulação e tratamento da base de dados foi realizada através do software Microsoft Excel. Houve conversão dos dados/variáveis em informações descritivas (numéricas) sendo realizada através de técnicas de categorização de banco de dados, criação de variáveis indicadoras, criação de variável chave para cada observação e sumarização dos dados. Com a intenção que o sigilo e a confidencialidade dos dados fossem preservados e garantisse a integridade das informações epidemiológicas e clínicas estudadas.

A análise estatística foi elaborada através do software SPSS versão 22.0, logo foram confeccionadas tabelas dinâmicas para criar as frequências e associações da variável com o alvo do estudo (administração do surfactante) comparando os grupos.

RESULTADOS

A amostra inicial correspondia a todos paciente que receberam surfactante exógeno no período delimitado; foram analisados todos prontuários por busca ativa sendo utilizado como critério de exclusão: pacientes com idade gestacional inferior a 25 semanas ou superior a 32 semanas. Pacientes com malformações graves ou outra condição clínica mais grave que sobreponha o diagnóstico principal de SDR. Dessa forma, o espaço amostral foi limitado e pareados aleatoriamente e todos atenderam ao critério de inclusão: pacientes com idade gestacional entre 25 semanas e 32 semanas que apresentaram síndrome do desconforto respiratório (SDR) ao nascimento com critérios para administração de surfactante.

Destes pacientes, as seguintes variáveis foram analisadas de forma descritivas e evidenciaram homogeneidade da amostra: idade gestacional, gênero, via de parto, peso de nascimento, perímetro cefálico ao nascimento, apgar no 1º e 5º minuto de vida. De forma que suas frequências absolutas e relativas foram próximas e permitiram a comparação dos grupos.

A idade gestacional média para o grupo que usou mini-insure foi de 29,08 semanas, com um desvio padrão de 1,88. A menor idade observada foi 25,20 semanas e a maior foi 32 semanas. Entre os bebês que receberam surfactante intubados, a idade média obtida foi de 28,30 semanas, com um desvio de 1,97. A menor idade observada nesse grupo foi igual a 25 semanas e a maior foi 32 semanas (tabela 1).

Tabela 1: Idade Gestacional

Mini-insure	Sim	Não
Média	29,08	28,30
Desvio padrão	1,88	1,97
Mínimo	25,20	25,00
Máximo	32,00	32,00

Nota-se que a maior ocorrência dos pacientes que utilizaram mini-insure foi do sexo feminino (29,55%), seguidos pelos pacientes que foram intubados e que são do sexo masculino (23,86%). Além disso, mais da metade da amostra (55,68%) é do sexo feminino, enquanto 44,32% são do sexo masculino. (tabela 2.1)

Tabela 2.1: Gênero – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Gênero	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Feminino	23	26	49
	26,14%	29,55%	55,68%
Masculino	21	18	39
	23,86%	20,45%	44,32%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Entre os pacientes que utilizaram mini-insure, 59,09% são do sexo feminino e 40,91% do sexo masculino. Já dos pacientes intubados, 52,27% são do sexo feminino e 47,73% são do sexo masculino. (tabela 2.2)

Tabela 2.2: Gênero – porcentagem em relação a coluna

Gênero	Mini-insure	
	Não	Sim
Feminino	52,27%	59,09%
Masculino	47,73%	40,91%
Total Geral	100,00%	100,00%

Acerca da via de parto, pode-se observar que mais da metade dos partos foi cesárea (56,82%), enquanto 43,18% foram partos normais. Em adição, a maior ocorrência na amostra foi de cesárea nos pacientes que fizeram mini-insure (29,55%), seguido por parto normal nos pacientes intubados. (22,73%). (tabela 3.1)

Tabela 3.1: Via de parto de parto – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Tipo de parto	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Cesárea	24	26	50
	27,27%	29,55%	56,82%
Normal	20	18	38
	22,73%	20,45%	43,18%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Houve predomínio de cesáreas em ambos grupos, entre os pacientes com intubação, mais da metade (54,55%) nasceu de cesárea e 45,45% nasceram de parto normal e nos pacientes que utilizaram mini-insure, a maioria (59,09%) nasceu de cesárea e 40,91% nasceram de parto normal. (tabela 3.2)

Tabela 3.2: Via de parto – porcentagem em relação a coluna

Tipo de parto	Mini-insure	
	Não	Sim
Cesárea	54,55%	59,09%
Normal	45,45%	40,91%
Total Geral	100,00%	100,00%

O peso médio dos pacientes que foram intubados para administrar surfactante foi de 1069,55 gramas, com um desvio padrão de 311,52 gramas. O menor peso observado nesse grupo foi de 425 gramas e o maior, 1700 gramas. Já entre os pacientes que utilizaram mini-insure, o peso médio foi de 1187,50 gramas, com um desvio padrão de 370,51 gramas. O maior peso observado no grupo foi igual a 2050 gramas e o menor foi 600 gramas. (tabela 4).

Pelos critérios de Lubchenco et al. e Margotto, os bebês do grupo que realizou mini-insure foram classificados: 72,7 % como adequados para idade gestacional (AIG) e 27,3 % como pequenos para idade gestacional (PIG). Já os recém-nascidos do grupo da estratégia tradicional, temos: 65,9 % foram AIG e 34,1 % classificados como PIG.

Tabela 4: Peso ao nascimento

Mini-insure	Não	Sim
Média	1069,55	1187,50
Desvio padrão	311,52	370,51
Mínimo	425,00	600,00
Máximo	1700,00	2050,00

O perímetro cefálico médio entre os pacientes da estratégia tradicional foi 26,02 cm, com desvio padrão de 2,36 cm. O menor PC observado nesse grupo foi 21,50 e o maior foi 30,00. Nos pacientes que utilizaram mini-insure, o PC médio foi igual a 27,16 cm, com desvio padrão de 2,69 cm. Além disso, o menor perímetro cefálico observado nesse grupo foi de 23,00 cm, e o maior foi igual a 36,00 cm. (tabela 5)

Tabela 5: Perímetro cefálico

Mini-insure	Não	Sim
Média	26,02	27,16
Desvio padrão	2,36	2,69
Mínimo	21,50	23,00
Máximo	30,00	36,00

Analisando os boletins de Apgar no 1º e 5º minutos de vida, temos que os pacientes do grupo convencional apresentaram Apgar 1º minuto médio igual a 5,25 pontos, com um desvio padrão igual a 1,99. O menor Apgar 1 observado entre estes pacientes foi de 0 pontos e o maior, 8 pontos. Entre os pacientes que fizeram mini-insure, a média do Apgar 1º minuto foi igual a 6,75 pontos, com um desvio padrão de 1,60 pontos. Além disso, o menor Apgar 1 observado nesse grupo foi igual a 0 pontos e o maior, 8 pontos. (tabela 6)

Os pacientes que fizeram uso de mini-insure, a média do Apgar 5º minuto foi igual a 8,16 pontos, com um desvio padrão de 1,48 pontos. O menor Apgar 5 observado nesse grupo foi igual a 0 pontos e o maior, 10 pontos. Já os pacientes que foram intubados apresentaram Apgar 5º minuto com média igual a 7,21 pontos, com um desvio padrão igual a 1,80. O menor Apgar 5º minuto observado nestes pacientes foi de 0 pontos e o maior, 9 pontos. (tabela 7)

Tabela 6: Apgar 1º minuto

Mini-insure	Não	Sim
Media	5,25	6,75
Desvio padrão	1,99	1,60
Mínimo	0,00	0,00
Máximo	8,00	8,00

Tabela 7: Apgar 5º minuto

Mini-insure	Não	Sim
Media	7,21	8,16
Desvio padrão	1,80	1,48
Mínimo	0,00	0,00
Máximo	9,00	10,00

Quanto a necessidade de reanimação na sala de parto, observa-se que a maior ocorrência na amostra foi de pacientes do grupo controle que precisaram de reanimação (47,73%), seguidos pelos que usaram mini-insure e não precisaram de reanimação (26,14%). Além disso, mais de três quintos dos pacientes (71,59%) precisaram de reanimação na sala de parto. (tabela 8.1)

Tabela 8.1: Necessidade de Reanimação – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Reanimação	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	2	23	25
	2,27%	26,14%	28,41%
Sim	42	21	63
	47,73%	23,86%	71,59%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Percebe-se que entre os pacientes da estratégia tradicional, maioria (95,45%) necessitaram de reanimação, enquanto apenas 4,55% não tiveram manobras de reanimação. Em relação aos pacientes que usaram mini-insure, mais da metade (52,27%) não precisaram de reanimação e 47,73% receberam reanimação. (tabela 8.2)

Tabela 8.2: Necessidade de Reanimação – porcentagem em relação a coluna

Reanimação	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	4,55%	52,27%
Sim	95,45%	47,73%
Total Geral	100,00%	100,00%

Ainda em relação a reanimação, dos pacientes que realizaram mini-insure e tiveram necessidade de manobras na sala de parto, o tipo de reanimação foi ventilação com pressão positiva (VPP) em 100 %. Já nos bebês do grupo controle que receberam reanimação, 72,1 % receberam VPP e intubação orotraqueal (IOT); 18,6% receberam apenas VPP sendo intubado posteriormente por evoluírem com desconforto respiratório, 4,6 % necessitaram de VPP, IOT e massagem cardíaca e, por fim, 4,6 % tiveram demanda de reanimação completa: VPP, IOT, massagem cardíaca e uso de droga vasoativa (adrenalina).

Sobre a tentativa de CPAP em sala de parto, a maioria dos pacientes do grupo controle não foi primeiramente tentado CPAP na sala de parto (48,86%), já os neonatos que usaram mini-insure, boa parte receberam CPAP na sala de reanimação (46,59%). Além disso, mais da metade dos pacientes da amostra (52,27%) não tentaram CPAP nasal na sala de parto. (tabela 9.1)

Tabela 9.1: Uso CPAP sala de parto – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

CPAP sala de parto	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	43	3	46
	48,86%	3,41%	52,27%
Sim	1	41	42
	1,14%	46,59%	47,73%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Do grupo controle, quase todos (97,73%) não tentaram de CPAP nasal na sala de parto, apenas 1 (2,27%) teve esta oportunidade. Em relação aos que usaram mini-insure, 93,18% tentaram precocemente o CPAP na sala de parto e 6,82% não. (tabela 9.2)

Tabela 9.2: Uso de CPAP sala de parto – porcentagem em relação a coluna

CPAP sala de parto	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	97,73%	6,82%
Sim	2,27%	93,18%
Total Geral	100,00%	100,00%

O tempo médio de ventilação mecânica entre os pacientes que foram intubados logo na sala de parto, administrado surfactante no tubo traqueal e posteriormente ventilado foi de 12,86 dias, com um desvio padrão igual a 16,68. O menor tempo observado foi 1 dia e o maior, 80 dias. Já em relação aos pacientes que usaram mini-insure, o tempo médio de ventilação mecânica foi igual a 10,31 dias, com um desvio padrão de 10,85. Além disso, o menor tempo observado foi igual a 1 dia e o maior foi igual a 42 dias. (tabela 10)

Tabela 10: Tempo de ventilação em dias

Mini-insure	Não	Sim
Media	12,86	10,31
Desvio padrão	16,68	10,85
Mínimo	1,00	1,00
Máximo	80,00	42,00

Quanto as variáveis específicas relacionada diretamente ao surfactante temos: o tipo de surfactante (beractanto [nome comercial Survanta] ou alfaporactanto [nome comercial Curosurf]), tempo em horas de vida em que foi administrado e número de doses realizadas.

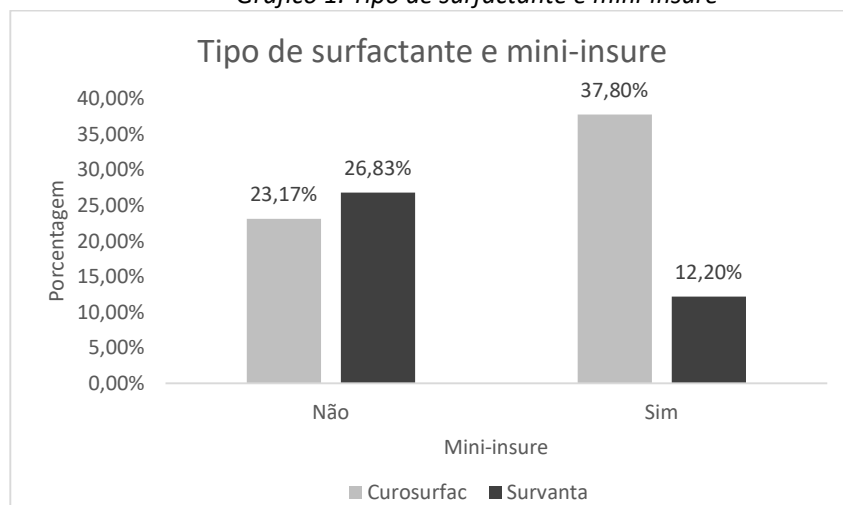
A maior frequência da amostra total foi nos pacientes que usaram mini-insure que receberam curosurf (37,80%), seguidos pelos recém-nascidos do grupo controle que usaram survanta (26,83%). A menor ocorrência está entre os que usaram mini-insure e survanta (12,20%). Por fim, mais da metade dos pacientes utilizaram curosurf (60,98%). Não havia informação sobre qual surfactante foi utilizado para 6 pacientes. (tabela 11.1 e gráfico 1)

Tabela 11.1: Tipo de surfactante – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Surfactante	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Curosurf	19	31	50
	23,17%	37,80%	60,98%
Survanta	22	10	32
	26,83%	12,20%	39,02%
Total Geral	41	41	82
	50,00%	50,00%	100,00%

*6 dados faltantes

Gráfico 1: Tipo de surfactante e mini-insure



Analisando a frequência relativa, entre os pacientes que usaram mini-insure, mais de três quartos (75,61%) usaram curosurf e 24,39% utilizaram survanta. Em relação aos pacientes da estratégia tradicional, mais da metade (53,66%) fez uso de survanta e 46,34% usaram curosurf. (tabela 11.2)

Tabela 11.2: Tipo de surfactante – porcentagem em relação a coluna

Surfactante	Mini-insure	
	Não	Sim
Curosurf	46,34%	75,61%
Survanta	53,66%	24,39%
Total Geral	100,00%	100,00%

O tempo médio de vida em que receberam surfactante nos pacientes do grupo controle foi de 3,92 horas, com um desvio padrão de 8,20 horas. O menor valor observado foi igual a 0,50 hora e o maior, 48 horas. Nos pacientes que utilizaram mini-insure, o tempo médio observado foi igual a 9,08 horas, com desvio padrão de 13,25. Além disso, o menor valor observado foi igual a 0,5 hora e o maior foi igual a 46 horas. (tabela 12). No entanto, os dados desta variável na amostra estudada apresentaram grande heterogeneidade, logo foi calculada a mediana de ambos grupos que foi igual a 1 hora de vida.

Tabela 12: Tempo de vida em horas em que foi administrado surfactante

Mini-insure	Não	Sim
Média	3,92	9,08
Desvio padrão	8,20	13,25
Mínimo	0,50	0,50
Máximo	48,00	46,00

O número de doses de surfactante recebidos pelos pacientes evidenciou que grande parte (86,36%) utilizaram apenas uma dose de surfactante e 13,64% necessitaram de duas. Ademais, 47,73% usaram mini-insure e apenas 1 dose de surfactante e 38,64% do grupo controle utilizou apenas 1 dose. A menor ocorrência está entre os que usaram mini-insure e necessitaram de 2 doses de surfactante (2,27%). (tabela 13.1 e gráfico 2)

Em relação aos pacientes que usaram mini-insure, apenas 2 (4,55%) usaram duas doses de surfactante. Todos os demais (95,45%) apenas uma dose de surfactante. Sobre os pacientes que não fizeram mini-insure, 77,27% usaram uma dose de surfactante e 22,73% usaram duas doses. (tabela 13.2)

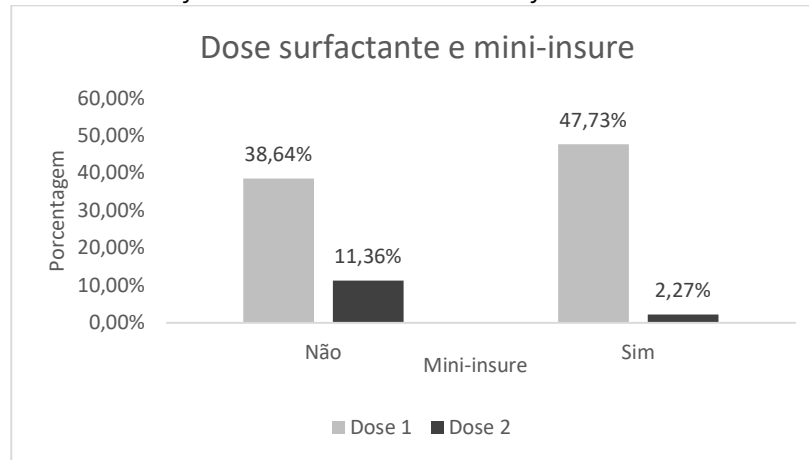
Tabela 13.1: Número de doses de surfactante – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Dose surfactante	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
1	34	42	76
	38,64%	47,73%	86,36%
2	10	2	12
	11,36%	2,27%	13,64%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Tabela 13.2: Número de doses de surfactante – porcentagem em relação a coluna

Dose surfactante	Mini-insure	
	Não	Sim
1	77,27%	95,45%
2	22,73%	4,55%
Total Geral	100,00%	100,00%

Gráfico 2: Número de doses de surfactante e mini-insure



A história clínica materna interfere diretamente no desfecho ao nascimento e também na evolução do quadro clínico e resposta à terapia com surfactante, logo foram consideradas as seguintes variáveis: acompanhamento pré-natal, número de consultas, hipertensão materna, diabetes mellitus gestacional, ocorrência de infecção no final da gestação, tempo de bolsa rota; sorologias para HIV, sífilis, hepatite B e C, toxoplasmose, citomegalovírus e rubéola; uso adequado de corticóide antenatal.

Mais de quatro quintos (85,23%) das mães dos pacientes selecionados na amostra realizaram pré-natal e 14,77%, não. Além disso, a menor ocorrência foi dos pacientes do grupo controle cujas mães não realizaram pré-natal (5,68%). Já a maior frequência ocorreu entre os pacientes intubados com mães que realizaram pré-natal (44,32%), seguidos pelos que usaram mini-insure e a mãe realizou o pré-natal (40,91%) (tabela 14.1). Das mães do grupo controle, maioria (88,64%) tiveram pré-natal realizado e 11,36%, não. Entre as mães dos pacientes que usaram mini-insure, 81,82% tiveram pré-natal e 18,18% não. (tabela 14.2)

Tabela 14.1: Pré-natal – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Pré-natal	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	5	8	13
	5,68%	9,09%	14,77%
Sim	39	36	75
	44,32%	40,91%	85,23%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Tabela 14.2: Pré-natal – porcentagem em relação a coluna

Pré-natal	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	11,36%	18,18%
Sim	88,64%	81,82%
Total Geral	100,00%	100,00%

O número médio de consultas no pré-natal das mães dos pacientes que não usaram mini-insure foi igual a 4,18, com um desvio padrão de 2,19; já em relação as mães dos pacientes que usaram mini-insure, a média de consultas no pré-natal foi igual a 4,48, com um desvio padrão de 2,83. Em ambos grupos, a maior quantidade de consultas observada foi igual a 11 e a menor, igual a 0. (tabela 15).

Tabela 15: Número de consultas pré-natal

Mini-insure	Não	Sim
Média	4,18	4,48
Desvio padrão	2,19	2,83
Mínimo	0,00	0,00
Máximo	11,00	11,00

Quanto ao diagnóstico de hipertensão arterial (antes da gestação [crônica] e/ou durante a gestação, nota-se que a maioria das mães da amostra (70,45%) não apresentava hipertensão, enquanto 29,55% tinham hipertensão. Em adição, 38,64% das mães dos pacientes da estratégia tradicional e 31,82% das mães que usaram mini-insure não eram hipertensas. A menor frequência observada foi de mães hipertensas dos pacientes do grupo controle (11,36%). (tabela 16.1)

Tabela 16.1: Hipertensão – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Hipertensão	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	34	28	62
	38,64%	31,82%	70,45%
Sim	10	16	26
	11,36%	18,18%	29,55%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Dos pacientes que usaram mini-insure, 63,63% tinham mães sem diagnóstico de hipertensão e 36,36% mães eram hipertensas. No grupo controle, mais de três quartos (77,27%) das mães não eram hipertensas, enquanto 22,73% eram filhas de mães hipertensas. (tabela 16.2)

Tabela 16.2: Hipertensão e mini-insure – porcentagem em relação a coluna

Hipertensão	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	77,27%	63,64%
Sim	22,73%	36,36%
Total Geral	100,00%	100,00%

Sobre o diagnóstico de diabetes (consideradas mães diagnosticadas previamente e as que desenvolveram diabetes melitus gestacional), a maior parte das mães dos pacientes (92,05%) não apresentavam diabetes, enquanto 7,95% tinham diabetes. Além disso, 47,73% das mães dos pacientes que não usaram mini-insure e 44,32% das mães dos que usaram mini-insure não eram diabéticas. A menor frequência observada foi entre os pacientes do grupo controle cujas mães eram diabéticas (2,27%). (tabela 17.1)

Tabela 17.1: Diabetes e mini-insure – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Diabetes	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	42	39	81
	47,73%	44,32%	92,05%
Sim	2	5	7
	2,27%	5,68%	7,95%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

As mães dos pacientes da estratégia tradicional, maior parte (95,45%) não era diabética, apenas 4,55% que tinham diabetes. Quanto aos pacientes do

grupo do mini-insure, 88,64% eram filhos de mães não diabéticas e 11,36%, de mães diagnosticadas com diabetes. (tabela 17.2)

Tabela 17.2: Diabetes – porcentagem em relação a coluna

Diabetes	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	95,45%	88,64%
Sim	4,55%	11,36%
Total Geral	100,00%	100,00%

De acordo com quadro infeccioso materno (incluso corioamnionite, febre materna, ITU com menos de 24 horas de tratamento antes do parto, alterações laboratoriais como hemocultura ou urocultura positiva, leucocitose e aumento PCR), a maior ocorrência na amostra selecionada foi entre pacientes do grupo controle cujas mães apresentaram infecções (37,50%), seguidos pelos que usaram mini-insure e as mães apresentaram infecções (26,14%). De forma geral, mais da metade das mães (63,64%) apresentaram infecções, enquanto 36,36% não. (tabela 18.1).

Tabela 18.1: Infecções – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Infecções	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	11	21	32
	12,50%	23,86%	36,36%
Sim	33	23	56
	37,50%	26,14%	63,64%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Dos pacientes que usaram mini-insure, mais da metade (52,28%) era filho de mães que apresentaram infecções e 47,73% das mães que não apresentaram infecções. Dos pacientes do grupo controle, três quartos (75%) eram filhos de mães que apresentaram infecções. (tabela 18.2)

Tabela 18.2: Infecções – porcentagem em relação a coluna

Infecções	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	25,00%	47,73%
Sim	75,00%	52,27%
Total Geral	100,00%	100,00%

Acerca das infecções congênitas (consideradas sorologias para HIV, sífilis, hepatite B e C, toxoplasmose, citomegalovírus e rubéola), muitas mães possuíam apenas sorologia da admissão, reflexo do baixo número de consultas no acompanhamento pré-natal. Na amostra, 54 mães tiveram todas sorologias normais (28 do grupo do mininsure e 26 do grupo controle); 32 não tinham realizado sorologias prévias (14 do grupo de mini-insure e 18 pacientes grupo controle); apenas 2 apresentaram sorologias alteradas [uma para sífilis e outra para toxoplasmose], ambas mães do grupo que fez uso de mini-insure.

O tempo média de bolsa rota nas mães de bebês que usaram mini-insure foi igual a 55,55 horas, com um desvio padrão de 146,48 horas. O menor valor observado foi igual a 0 horas (bolsa rompeu na hora do parto) e o maior foi igual a 720 horas. Já nas mães do grupo controle, o tempo médio de bolsa rota foi igual a 96,41 horas, com um desvio padrão de 258,43 horas. O menor valor observado foi igual a 0 horas e o maior, 1440 horas (tabela 19). Todavia, os dados desta variável na amostra estudada apresentaram grande dispersão, portanto foi calculada a mediana de ambos grupos que foi igual a 0 hora de vida (logo maioria da amostra teve bolsa rota no ato do parto).

Tabela 19: Tempo de bolsa rota em horas

Mini-insure	Não	Sim
Média	96,41	55,55
Desvio padrão	258,43	146,48
Mínimo	0,00	0,00
Máximo	1440,00	720,00

Outro dado materno de extrema relevância é o uso de esteróides pré-natal. Foram consideradas as mães que receberam doses completas e no intervalo adequado antes do parto. Mães que receberam dose incompleta ou em curto intervalo foram incluídas com as que não realizaram.

Mais de três quintos (67,05%) das mães dos recém-nascidos da amostra usaram corticoide antenatal e apenas 32,95% não. A maior frequência ocorreu nas mães dos pacientes que usaram mini-insure e que fizeram corticóide antenatal (38,64%) e a menor foi das mães do grupo de mini-insure e que não usaram corticóide antenatal (11,36%). (tabela 20.1 e gráfico 3). Das mães do grupo da estratégia tradicional, 43,18% não usaram corticoide antenatal e 56,82% usaram. Por outro lado, nas mães dos que usaram mini-insure, 77,27% usaram corticoide antenatal e 22,73% não. (tabela 20.2)

Tabela 20.1: Corticóide antenatal – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Corticóide antenatal	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	19	10	29
	21,59%	11,36%	32,95%
Sim	25	34	59
	28,41%	38,64%	67,05%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Gráfico 3: Corticóide antenatal e mini-insure

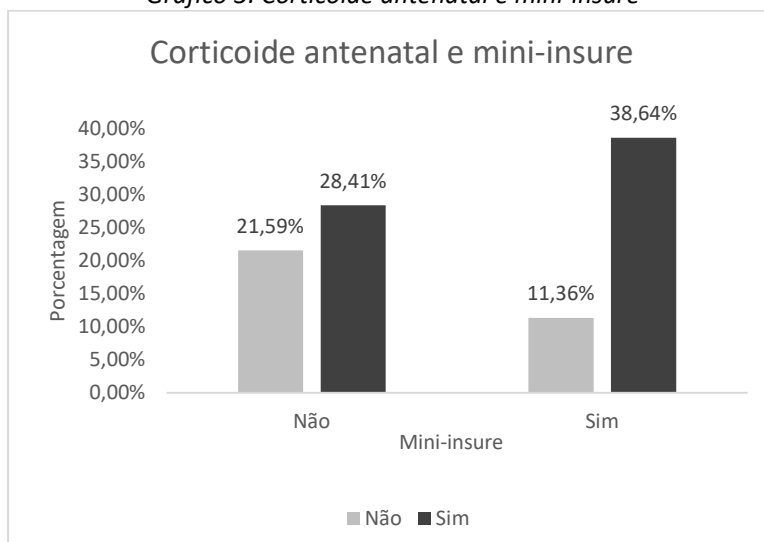


Tabela 20.2: Corticóide antenatal – porcentagem em relação a coluna

Corticóide antenatal	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	43,18%	22,73%
Sim	56,82%	77,27%
Total Geral	100,00%	100,00%

O desfecho clínico do paciente após receber o surfactante demonstra a eficácia da terapêutica estabelecida e sua influência sobre outras evoluções clínicas associadas (tanto curto quanto longo prazo), tais como: ocorrência de pneumotórax, displasia broncopulmonar aos 28 dias de vida, displasia broncopulmonar com idade gestacional pós-concepção (IGPC) de 36 semanas, realização de ecografia transfontanela e o resultado alterado mais grave, fundoscopia e o resultado mais grave evolutivamente, sepse precoce, sepse tardia, persistência de canal arterial e tratamento medicamentoso do mesmo, malformações menores e o desfecho final (alta, transferência ou óbito)

A ocorrência de pneumotórax foi baixa na amostra estudadas (apenas 3,41%), maioria dos bebês não tiveram escape aéreo (96,59%). Analisando os grupos, 48,86% dos pacientes da estratégia tradicional não apresentaram pneumotórax e 47,73% dos que usaram mini-insure não apresentaram pneumotórax. Apenas um bebê do grupo controle (1,14 %) e dois do grupo mini-insure (2,27 %) apresentaram pneumotórax (tabela 21.1). Dos pacientes intubados 97,73% não apresentaram pneumotórax, somente 2,27% apresentaram; os recém-nascidos que usaram mini-insure, 4,55% apresentaram pneumotórax e os demais 95,45 % (tabela 21.2)

Tabela 21.1: Pneumotórax – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Pneumotórax	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	43	42	85
	48,86%	47,73%	96,59%
Sim	1	2	3
	1,14%	2,27%	3,41%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Tabela 21.2: Pneumotórax – porcentagem em relação a coluna

Pneumotórax	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	97,73%	95,45%
Sim	2,27%	4,55%
Total Geral	100,00%	100,00%

Da amostra, 36,11% pacientes do grupo controle foram diagnosticados com displasia 28 dias, enquanto 31,94% dos usaram mini-insure foram diagnosticados com displasia 28 dias. Não havia informação para 16 pacientes (os casos de óbito ou alta com perda de seguimento com menos de 28 dias). (tabela 22.1)

Tabela 22.1: Displasia 28 dias – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Displasia 28 dias	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	7	16	23
	9,72%	22,22%	31,94%
Sim	26	23	49
	36,11%	31,94%	68,06%
Total Geral	33	39	72
	45,83%	54,17%	100,00%

*16 dados faltantes

Entre os pacientes do grupo do mini-insure, 41,03% não foram diagnosticados com displasia aos 28 dias de vida, contudo 58,97% foram. Dos pacientes do grupo controle, 78,79% foram diagnosticados com displasia 28 dias e apenas 21,21% não. (tabela 22.2). Para um nível de confiança de 95%, não há evidências estatísticas suficientes para estabelecer relação de dependência entre as variáveis “displasia 28 dias” e “mini-insure”, pois o p-valor obtido (0,05091) é maior do que o “p estabelecido” (0,05). No entanto, vale ressaltar que o p-valor obtido está muito próximo do estabelecido como nível de significância. (quadro 1)

Tabela 22.2: Displasia 28 dias – porcentagem em relação a coluna

Displasia 28 dias	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	21,21%	41,03%
Sim	78,79%	58,97%
Total Geral	100,00%	100,00%

Quadro 1: Displasia 28 dias - Estatística do teste e p-valor

Qui-quadrado	5,96
p-valor	0,05091

Dos pacientes em análise, quanto aplicado o conceito de displasia broncopulmonar como o uso de oxigênio suplementar com IGPC de 36 semanas: 41,67% dos que usaram mini-insure não foram diagnosticados com displasia e 27,78% dos pacientes da estratégia tradicional também não foram diagnosticados. Além disso, a menor ocorrência está nos pacientes que usaram mini-insure e foram diagnosticados com displasia. Não havia informação para 16 pacientes. (tabela 23.1).

Tabela 23.1: Displasia IGPC 36 – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Displasia IGPC 36	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	20	30	50
	27,78%	41,67%	69,44%
Sim	13	9	22
	18,06%	12,50%	30,56%
Total Geral	33	39	72
	45,83%	54,17%	100,00%

*16 dados faltantes

Dos pacientes que receberam surfactante intubados, 60,61% não foram diagnosticados com displasia com IGPC 36 semanas e dos que usaram mini-insure, 76,92% não foram diagnosticados. (tabela 23.2). Para um intervalo de confiança de 95%, não há evidências estatísticas suficientes relacionar as variáveis “displasia IGPC 36” e “mini-insure”, pois o p-valor obtido (0,08) é maior do que o “p-estabelecido” (0,05). (quadro 2)

Tabela 23.2: Displasia IGPC 36 – porcentagem em relação a coluna

Displasia IGPC 36	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	60,61%	76,92%
Sim	39,39%	23,08%
Total Geral	100,00%	100,00%

Quadro 2: Displasia IGPC - Estatística do teste e p-valor

Qui-quadrado	4,98
p-valor	0,08

Da amostra selecionada, houve uma grande parcela (90,91 %) que recebeu tratamento para sepse neonatal precoce, a maior frequência de ocorrência foi nos pacientes que não usaram mini-insure (48,86%), seguidos pelos que também foram diagnosticados com sepse precoce e usaram mini-insure (42,05%). Apenas uma pessoa (1,14%) não foi diagnosticada com sepse precoce no grupo controle. (tabela 24.1)

Tabela 24.1: Sepse precoce – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Sepse precoce	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	1	7	8
	1,14%	7,95%	9,09%
Sim	43	37	80
	48,86%	42,05%	90,91%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Os bebês que receberam surfactante intubados, tiveram diagnóstico e tratamento para sepse precoce em 97,73%. No grupo de mini-insure, 84,09% foram diagnosticados e tratados com sepse precoce. (tabela 24.2). Não há evidências estatísticas suficientes para sustentar a hipótese de dependência entre as variáveis “sepse precoce” e “mini-insure”, pois o p-valor obtido (0,06) é

maior do que o “p-estabelecido” (0,05). Vale a ressalva de que os valores são próximos. (quadro 3)

Tabela 24.2: Sepses precoce – porcentagem em relação a coluna

Sepses precoce	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	2,27%	15,91%
Sim	97,73%	84,09%
Total Geral	100,00%	100,00%

Quadro 3: Sepses precoce - Estatística do teste e p-valor

Qui-quadrado	4,95
p-valor	0,06

Da amostra geral, 42,05% dos pacientes foram diagnosticados com sepses tardia, enquanto 57,95% não foram diagnosticados com sepses tardia, sendo destes 31,82% do grupo mini-insure e 26,14% do grupo controle (tabela 25.1). Entre os pacientes que usaram mini-insure, 63,64% não foram diagnosticados com sepses tardia e os da estratégia tradicional, 52,27%. (tabela 25.2). Além disso, para um nível de confiança de 95%, não há significância estatística entre as variáveis, pois o p-valor obtido (0,39) é maior do que o “p-estabelecido” (0,05) (quadro 4).

Tabela 25.1: Sepses tardia – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Sepses tardia	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Não	23	28	51
	26,14%	31,82%	57,95%
Sim	21	16	37
	23,86%	18,18%	42,05%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Tabela 25.2: Sepses tardia – porcentagem em relação a coluna

Sepses tardia	Mini-insure	
	Não	Sim
Não	52,27%	63,64%
Sim	47,73%	36,36%
Total Geral	100,00%	100,00%

Quadro 4: Sepses tardia - Estatística do teste e p-valor

Qui-quadrado	0,75
p-valor	0,39

Acerca do desfecho neurológico relacionado ao risco de hemorragia na prematuridade, temos que: maioria dos pacientes que receberam mini-insure tiveram hiperecogenicidade periventricular (39,74%), seguidos dos bebês do grupo controle com mesmo diagnóstico na pior ecografia transfontanela (26,92%). Apenas um recém-nascido apresentou calcificação (1,28%) e um com hemorragia grau IV (1,28%). Não havia informação para 10 pacientes. (não realizaram ecografia) (tabela 26.1)

Tabela 26.1: Pior resultado ecografia transfontanela – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Pior ecografia transfontanela	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Calcificação	1	0	1
	1,28%	0,00%	1,28%
Hemorragia grau I	3	4	7
	3,85%	5,13%	8,97%
Hemorragia grau II	4	0	4
	5,13%	0,00%	5,13%
Hemorragia grau III	4	0	4
	5,13%	0,00%	5,13%
Hemorragia grau IV	1	0	1
	1,28%	0,00%	1,28%
Hiperecogenicidade periventricular	21	31	52
	26,92%	39,74%	66,67%
Leucomalácia	2	0	2
	2,56%	0,00%	2,56%
Normal	4	3	7
	5,13%	3,85%	8,97%
Total Geral	40	38	78
	51,28%	48,72%	100,00%

**10 dados faltantes*

No grupo de mini-insure, mais de quatro quintos (81,58%) apresentaram hiperecogenicidade periventricular na pior ecografia transfontanela, 10,53% apresentaram hemorragia grau I e 7,89% estavam com o exame normal. Por outro lado, nos bebês do grupo controle, 52,50% apresentaram Hiperecogenicidade periventricular na pior ecografia transfontanela, no entanto desfechos neurológicos mais graves foram observados: 5 % leucomalácia, 2,5 % hemorragia grau IV, 10 % grau III, 10 % grau II, 7,5 % grau I, sendo apenas 10 % normais. (tabela 26.2).

Tabela 26.2: Pior ecografia transfontanela – porcentagem em relação a coluna

Pior ecografia transfontanela	Mini-insure	
	Não	Sim
Calcificação	2,50%	0,00%
Hemorragia grau I	7,50%	10,53%
Hemorragia grau II	10,00%	0,00%
Hemorragia grau III	10,00%	0,00%
Hemorragia grau IV	2,50%	0,00%
Hiperecogenicidade periventricular	52,50%	81,58%
Leucomalacia	5,00%	0,00%
Normal	10,00%	7,89%
Total Geral	100,00%	100,00%

Considerando um nível de confiança de 95%, há relevância estatística suficiente que evidenciam que as duas variáveis são dependentes, pois o p-valor obtido (0,03) é menor do que o “p-estabelecido (0,05)” (quadro 5)

Quadro 5: Pior ecografia transfontanela - Estatística do teste e p-valor

Qui-quadrado	14,609
p-valor	0,03

No que diz respeito a fundoscopia para retinopatia da prematuridade, foi analisado o resultado alterado mais significativo. Na amostra em geral, metade dos pacientes (55,00) do grupo do mini-insure apresentaram resultado normal na pior fundoscopia, enquanto 40,00% do grupo controle, também tiveram resultado normal. Apenas 5,00% da amostra apresentaram fundoscopia pré-plus e eram do grupo da estratégia tradicional. Não havia informação para 28 pacientes. (tabela 27.1)

Tabela 27.1: Pior fundoscopia – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Pior fundoscopia	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Normal	24	33	57
	40,00%	55,00%	95,00%
Pré-plus	3	0	3
	5,00%	0,00%	5,00%
Total Geral	27	33	60
	45,00%	55,00%	100,00%

*28 dados faltantes

Dos pacientes intubados, 88,89% apresentaram resultado normal na pior fundoscopia, enquanto 11,11% apresentaram doença pré-plus. Todos bebês do grupo mini-insure apresentaram resultado normal na pior fundoscopia. (Tabela 27.2)

Tabela 27.2: Pior fundoscopia – porcentagem em relação a coluna

Pior fundoscopia	Mini-insure	
	Não	Sim
Normal	88,89%	100,00%
Pré-plus	11,11%	0,00%
Total Geral	100,00%	100,00%

A persistência do canal arterial (PCA) em prematuros também é uma variável influenciadora na evolução clínica. Acerca da PCA e seu tratamento medicamentoso, as maiores frequências foram dos pacientes que usaram mini-insure e não usaram medicações como tratamento e os do grupo controle que usaram paracetamol (22,58% cada), seguidos pelos bebês da estratégia tradicional que usaram ibuprofeno (19,35%). Apenas um paciente do grupo mini-insure (3,23%) tentou fechamento com paracetamol e ibuprofeno. Note que não há informação para 57 pacientes. (tabela 28.1)

Tabela 28.1: PCA e tratamento – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

PCA tratamento	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Ibuprofeno	6	3	9
	19,35%	9,68%	
Paracetamol	7	1	8
	22,58%	3,23%	
Paracetamol e ibuprofeno	2	1	3
	6,45%	3,23%	
Não	4	7	11
	12,90%	22,58%	
Total Geral	19	12	31
	61,29%	38,71%	

*57 dados faltantes

Dos 31 pacientes da amostra que tiveram diagnóstico de PCA, os pacientes que não usaram mini-insure: 36,84% usaram paracetamol, 31,58% utilizaram ibuprofeno e 10,53% usaram ambas medicações. Em contrapartida, 21,05% desses pacientes não usaram nenhuma medicação. Já os neonatos que receberam mini-insure, mais da metade (58,33%) não fez uso de medicações, 25% usaram ibuprofeno e a mesma quantidade de pacientes utilizou paracetamol e ibuprofeno ou apenas paracetamol – 8,33% cada. (tabela 28.2)

Tabela 28.2: PCA e tratamento – porcentagem em relação a coluna

PCA tratamento	Mini-insure	
	Não	Sim
Ibuprofeno	31,58%	25,00%
Paracetamol	36,84%	8,33%
Paracetamol e ibuprofeno	10,53%	8,33%
Não	21,05%	58,33%
Total Geral	100,00%	100,00%

Malformações isoladas e dismorfismos menores foram observados, mas não interferiam no quadro respiratório e administração de surfactante. Dois bebês apresentavam artéria umbilical única, um com atresia de coanas unilateral, um neonato com hemangioma cutâneo e um com pés tortos congênitos.

O desfecho final mais comum entre os pacientes foi a alta (59,09%), seguido pela transferência – alta (23,86%). A maior ocorrência está entre os pacientes que tiveram alta e usaram mini-insure (31,82%) e os do grupo controle que tiveram alta (27,27%). Dos pacientes que vieram a óbito (um total de 15 neonatos), dois terços (66,67%) pertencem ao grupo da estratégia tradicional e 33,33% do mini-insure. (tabela 29.1)

Tabela 29.1: Desfecho – frequência absoluta e relativa (porcentagem em relação ao total)

Desfecho	Mini-insure		Total Geral
	Não	Sim	
Alta	24	28	52
	27,27%	31,82%	59,09%
Óbito	10	5	15
	11,36%	5,68%	17,05%
Transferência - alta	10	11	21
	11,36%	12,50%	23,86%
Total Geral	44	44	88
	50,00%	50,00%	100,00%

Nos pacientes que usaram mini-insure, 63,64% tiveram alta, 25% foram transferidos – alta e 11,36% vieram a óbito. Entre os pacientes que não usaram mini-insure, mais da metade (54,55%) teve alta e a mesma quantidade de pacientes vieram a óbito ou foram transferidos – alta (22,73% cada) (tabela 29.2). Para um intervalo de confiança de 95%, não há evidências estatísticas suficientes para sustentar a hipótese de dependência entre as variáveis “desfecho” e “mini-insure”, pois o p-valor obtido (0,36) é maior do que o α estabelecido (0,05). (quadro 6)

Tabela 29.2: Desfecho – porcentagem em relação a coluna

Desfecho	Mini-insure	
	Não	Sim
Alta	54,55%	63,64%
Óbito	22,73%	11,36%
Transferência – alta	22,73%	25,00%
Total Geral	100,00%	100,00%

Quadro 6: Desfecho - Estatística do teste e p-valor

Qui-quadrado	2,02
p-valor	0,36

Após a análise descritivas das variáveis, além dos testes estatísticos nos desfechos, foram cruzados todos dados entre os dois grupos. De forma que a homogeneidade da amostra entre casos e controles foi estabelecida pelo teste T de Student. (tabela 30). Os bebês elegíveis para este estudo são comparáveis, não observamos diferenças entre os grupos quanto ao peso ao nascer, a idade gestacional, mesmo apesar dos recém-nascidos que utilizaram a técnica do mini insure pesarem menos (não houve diferença estatística $p < 0,11$). Não se observou diferenças no número de consultas de pré-natal assim como no tempo de bolsa rota.

Tabela 30. Caracterização da amostra estudada

	Mini - Insure	Intubação-Surfactante	P
Idade Gestacional	29,1 ± 1,8 sem	28,3 ± 1,9 sem	0,06
Peso ao Nascer (gramas)	1187,5 ± 370,5	1069,5 ± 311,5	0,11
Perímetro Cefálico (cm)	27,1 ± 2,7	26,0 ± 2,4	0,03
Apgar 1 min	6,7 ± 1,6	5,2 ± 1,9	0,00
Apgar 5 min	8,1 ± 1,5	7,2 ± 1,8	0,00
No Consultas de pré-natal	4,5 ± 2,8	4,2 ± 2,2	0,58
Horas de bolsa rota	55,5 ± 146,5	96,4 ± 258,4	0,36

Teste T de Student

Quanto aos dados maternos, aos referentes a sala de parto e aos decorrentes da internação, foram aplicados os seguintes testes: qui-quadrado de Pearson, correção de continuidade, razão de verossimilhança, teste exato de Fisher, associação linear e estimativa de risco (odds ratio). Os principais resultados foram descritos e condensados a seguir.

Na amostra analisada, não houve diferença entre os grupos com relação ao diagnóstico gestacional de hipertensão e a diabetes. Por outro lado, os recém-nascidos com mães que apresentaram infecções na gestação foram mais submetidos a intubação com OR 1,7 (1,1 – 2,9 IC95%). O uso do corticoide antenatal foi maior nos submetidos ao mini-insure 77,3% contra 56,8% do grupo controle, com OR 2,6 (1,1 – 6,5 IC 95%). Isso significa que o uso do corticoide antenatal se apresentou como um evento protetor para não realizar intubação. (tabela 31)

Tabela 31. Dados maternos

	Mini - Insure		Intubação-Surfactante		OR	IC 95%
	n	%	N	%		
Hipertensão Gestacional	16	36,4	10	22,7	1,9	0,7 - 4,9
Diabetes Gestacional	5	11,4	2	4,5	2,6	0,5 - 14,7
Infecção gestacionais	23	52,3	33	75	1,7	1,1 - 2,9
Parto Cesáreo	26	59,1	24	54,5	0,8	0,3 - 1,9
Corticoide pré-natal	34	77,3	25	56,8	2,6	1,1 - 6,5

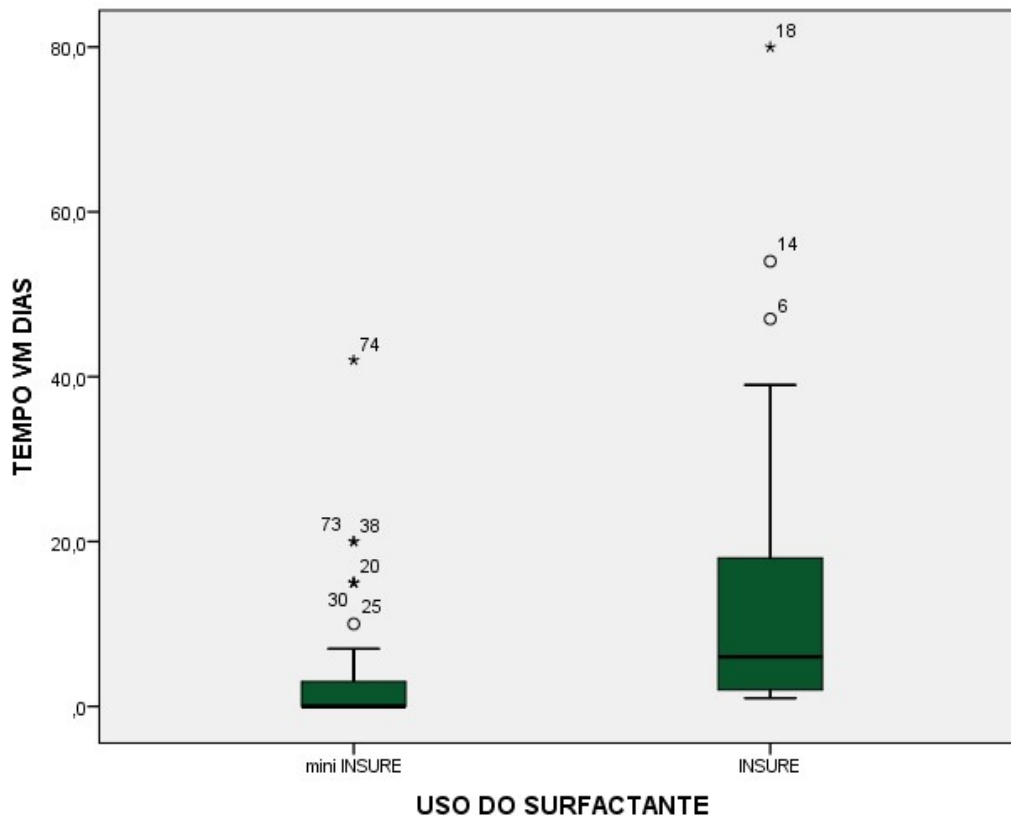
Os bebês que foram intubados para usar o surfactante foram reanimados em sala de parto em maior proporção que os bebês do mini-insure com um OR 8,3 (2,2 – 31,8 IC 95%), ou seja os bebês reanimados tinham 8 vezes mais que chance de receberem surfactante intubados do que usaram o mini-insure. O uso de CPAP nasal em sala de parto antes de cogitar intubação foi um fator protetor em relação a necessidade de intubação com OR 14,9 (5 - 44,7 – IC 95%). O tipo de surfactante mais usado foi o Curosurf no grupo do mini-insure com uma diferença estatística OR 3,6 (1,4 - 9,2 IC 95 %) (tabela 32)

Tabela 32. Dados de Sala de Parto

	Mini - Insure		Intubação-Surfactante		OR	IC 95%
	n	%	N	%		
Reanimação em Sala de Parto	21	47,7	42	95,5	8,3	2,2 - 31,8
Pequeno para idade gestacional	12	27,3	15	34,1	1,4	0,5 - 3,4
Curosurf	31	75,6	19	46,3	3,6	1,4 - 9,2
CPAP em Sala de Parto	41	93,2	1	2,3	14,9	5 - 44,7

Um resultado interessante foi quanto ao tempo de ventilação. Se o bebê não for intubado, sendo primeiramente oferecido CPAP nasal na sala de parto, ele ficará menos tempo intubado porque a falha do CPAP não é frequente e, conseqüentemente, terá menos lesões graves com ROP e alterações de ecografia transfontanela. Entretanto não houve diferença significativa em relação a mortalidade e a displasia broncopulmonar. (gráfico 4)

Gráfico 4: Tempo de Ventilação Mecânica



Os recém-nascidos que fizeram mini-insure tiveram menos diagnóstico de sepse precoce com OR 0,5 (0,3 – 0,7 IC 95%). Além disso, houve melhor resultado de fundoscopia com OR 2,3 (1,7 - 3,2 IC 95%) e ecografia transfontanela (no teste qui-quadrado) no grupo mini-insure. Não foram observadas diferenças estatísticas quanto as demais variáveis: pneumotórax, displasia broncopulmonar se referindo a dependência de oxigênio aos 28 dias de vida e as 36 semanas de IGPC, sepse tardia, PCA e mortalidade. (tabela 33)

Tabela 33: Dados de Internação

	Mini - Insure		Entubação-Surfactante		OR	IC 95%
	n	%	N	%		
Pneumotorax	2	4,5	1	2,3	1,3	0,6 - 3,0
Dependência de O2 aos 28 dias	23	59,2	26	78,8	0,4	0,1 - 1,1
Dependência de O2 as 36 sem	9	23,1	13	39,4	0,5	0,2 - 1,3
Sepse Precoce	37	84,1	43	97,7	0,5	0,3 - 0,7
Sepse Tardia	16	36,4	21	47,7	0,6	0,3 - 1,5
Retinopatia da Prematuridade	0	0,0	3	11,1	2,3	1,7 - 3,2
Ecografia Transfontanela Alterada	4	10,5	15	37,5	0,3	0,1 - 0,9
Persistência do Canal Arterial	11	37,5	19	52,8	0,5	0,2 - 1,4
Óbito	5	11,4	10	22,7	0,4	0,1 - 1,4
Tempo de ventilação mecânica	3,7 ± 8,1 dias		12,8 ± 16,7 dias		p < 0,00	

DISCUSSÃO

A síndrome do desconforto respiratório (SDR) decorre da deficiência de surfactante (condição inerente a prematuridade extrema, visto que não houve o período de maior produção intraútero) e está associada a grande taxa de morbidade e mortalidade nos bebês prematuros.^{19,20,21}

A administração de surfactante tradicionalmente envolve intubação endotraqueal e ventilação mecânica, a qual se associa com risco de barotrauma e volutrauma. A ativação de uma complexa cascata inflamatória ocorre nos bebês submetidos a ventilação, sendo que este mecanismo aumenta o risco de desenvolver displasia broncopulmonar.^{19, 21, 22, 23}

Desta forma, os estudos buscam mecanismos menos invasivos de realização do surfactante associado a técnicas ventilatórias não-invasivas com uso precoce do CPAP nasal, que tem se mostrado uma alternativa segura e eficaz na prevenção de intubações, além de ser uma forma mais fisiológica de recrutamento alveolar.^{21, 24}

Vários dispositivos e técnicas tem sido estudadas, incluindo a instalação endotraqueal com cateteres finos; surfactante por aerossóis ou nebulizações; administração por nasofaringe e por máscara laríngea. De todas estas, a mais comumente utilizada e analisada é as que utilizam cateteres.^{20,22}

Cada unidade e serviço de terapia intensiva neonatal possui sua infraestrutura e materiais disponíveis, de maneira que na unidade do Distrito Federal em que foi realizado o estudo foram utilizados cânulas traqueais número 2 (utilizadas apenas para administração sem a capela, peça que acopla na ventilação) ou sondas orotraqueais número 6 ou 8.

Com o protocolo da unidade definido desde 2016 (com última atualização em 2019, foram delineados os critérios de seleção para uso do surfactante, a dose preconizada e método de administração.²⁵ O uso profilático do surfactante não é rotina adotada na nossa unidade, visto que o surfactante não é inócuo e possui custo elevado. Estima-se que um terço dos prematuros abaixo de 33 semanas, vão desenvolver SDR sem necessidade de terapia com surfactante.²⁰

Os recém-nascidos que possuem indicação de receber surfactante por método minimamente invasivo são aqueles geralmente com melhores condições ao nascimento, prematuros com idade gestacional mais elevadas em relação ao

intubado, maiores pesos ao nascimento, adequados para idade gestacional, acompanhamento pré-natal adequado e sem risco infeccioso. No presente estudo, foram estudadas essas variáveis e observado que a amostras do grupo de casos e controles é homogênea, logo esses dados são descritivos da amostra, mas não há evidência estatística significativa em relação direta com a forma que surfactante foi administrado (minimamente invasivo x intubados).

O principal componente materno que interfere no quadro da SDR é risco infeccioso; visto que, apesar de infecções maternas favorecerem o amadurecimento pulmonar por meio das citocinas inflamatórias liberadas, também são responsáveis pelo consumo do surfactante. No nosso estudo, mães com quadro infeccioso e bebês com sepse neonatal precoce tinham risco aumentado de receber surfactante intubados e ainda de necessitar de mais dose. Um viés do nosso estudo consiste no fato de que os bebês que trataram sepse precoce nem todos tiveram confirmação com hemocultura; foram diagnosticados pela clínica e alterações laboratoriais.

Ainda com foco no período pré-natal, o uso de corticóide antenatal foi um fator protetor para os bebês, uma vez que promove o amadurecimento pulmonar, o que é essencial para que o recém-nascido assuma respiração espontânea e seja viável o uso de CPAP nasal em sala de parto (outro fator protetor).^{4,21}

A reanimação neonatal foi um ponto determinante do nosso estudo, isso porque se o recém-nascido necessitava de intubação no momento do nascimento, certamente ele receberia surfactante intubado e ventilado. De certa forma, foi um “divisor de águas” entre os grupos dos casos e controles.

A resposta ao surfactante é melhor quanto mais precoce for administrado, além disso o volume de surfactante administrado também influencia, principalmente no que diz respeito aos efeitos colaterais ao procedimento de administração do surfactante (como refluxo de surfactante, bradicardia e dessaturação). Surfactantes bovinos (como o Survanta) possuem maior volume para fornecer dose desejado do que surfactante porcino (como o Curosurf), de forma que bebês que recebem menores volumes tem menor chance de intercorrências.² No estudo, houve maior utilização do Curosurf (com significância estatística) devido disponibilidade do mesmo no serviço.

Um resultado comum em estudos envolvendo surfactante minimamente invasivo consiste na redução de lesões cerebrais. Isso se deve principalmente à diminuição do tempo de ventilação mecânica, pois esta causa flutuações no fluxo

sanguíneo cerebral, logo a perfusão alterada cursa com hemorragias periventriculares e leucomalácia.⁵

Uma das preocupações relacionada a administração de surfactante reside no fato de o surfactante promover uma queda brusca na pressão pulmonar podendo aumentar o risco de PCA se tornar hemodinamicamente significativo. Contudo maioria dos estudos não acharam dados significativos quanto a essa hipótese, assim como no nosso estudo, também não houve correlação significativa.

Vários estudos demonstraram redução de displasia broncopulmonar e mortalidade com uso de surfactante minimamente invasivo^{5,16,26-31}. Na nossa amostra, não houve significância estatística acerca da displasia (com ressalva de que os valores de “p” foram bem próximos) nem mortalidade. Infelizmente, a displasia broncopulmonar segue bastante prevalente nos prematuros extremos.

CONCLUSÃO

A pesquisa cumpriu o objetivo principal de demonstrar os dados epidemiológicos e clínicos acerca dos pacientes que receberam surfactante pelo método minimamente invasivo e os que receberam com necessidade de intubação e ventilação. Além disso, o presente estudo avaliou fatores de risco e proteção bem como o prognóstico de ambos grupos.

A delimitação de um intervalo tempo de 3 anos permitiu perceber a grande evolução em termos de assistência e capacitação dos profissionais, com destaque para equipe da fisioterapia que estabeleceu rotina em promover o CPAP na sala de parto. Outro ponto importante são as estratégias ventilatórias na unidade de terapia intensiva visando prevenir a displasia broncopulmonar como o projeto “Coala” – “Controlando o Oxigênio Alvo” que propõe as metas de saturação aceitáveis.

O conhecimento acerca da amostra apresentada permite que os profissionais da equipe multiprofissional se mobilizem no sentido de aprimorar a competência técnica sobre administração de surfactante. Nossa unidade necessita de melhorias tanto em termos de treinamento dos recursos humanos que se renovam quanto no material que é utilizado para realizar o surfactante.

Em termo de saúde pública, o pré-natal bem acompanhado e esclarecido permite que medidas importantes como identificação de fatores de risco sejam “controlados” durante o parto e o seguimento do neonato. A longo prazo é preciso um acompanhamento de follow-up diferenciado/personalizado para estes pacientes, uma vez que estão sujeitos a complicações respiratórias tardias.

REFERÊNCIAS

1. Aguar M, Vento M, Dargaville PA. Minimally invasive surfactant therapy: an update. *NeoReviews*. 2014;15:e275–e285.
2. Tomar RS, Ghuliani R, Yadav D. Effect of Surfactant Therapy Using Orogastric Tube for Tracheal Catheterization in Preterm Newborns with Respiratory Distress. *Indian J Pediatr*. 2017 Apr;84(4):257-261.
3. Chun J, Sung SI, Ho YH, Kim J, Park GY, Yoon SA, Ahn SY, Chang YS, Park WS. Prophylactic versus Early Rescue Surfactant Treatment in Preterm Infants Born at Less than 30 Weeks Gestation or with Birth Weight Less than or Equal 1,250 Grams. *J Korean Med Sci*. 2017 Aug;32(8):1288-1294.
4. Foglia EE, Jensen EA, Kirpalani H. State of the Art Review: Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Perinatol* . 2017 November ; 37(11): 1171–1179.
5. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, et al. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F17– F23.
6. Hillman NH, Kallapur SG, Pillow JJ, et al. Airway injury from initiating ventilation in preterm sheep. *Pediatr Res* 2010;67:60–5.
7. Brew N, Hooper SB, Allison BJ, et al. Injury and repair in the very immature lung following brief mechanical ventilation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;301:L917–26.
8. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;42:348–55.
9. Schmölzer GM, Te Pas AB, Davis PG, et al. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. *J Pediatr* 2008;153:741–5.
10. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol* 2002;7:353–60.
11. Aly H, Milner JD, Patel K, et al. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2004;114:697–702.

12. Polin RA, Sahni R. Newer experience with CPAP. *Semin Neonatol* 2002;7:379–89.
13. Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, et al. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res* 2002;52:387–92.
14. Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology* 2012;101:337–44.
15. Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, et al. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol* 2013;30:201–6.
16. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, et al. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F243–8.
17. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology* 2013;103:252–8.
18. Lima KLA. Avaliação da introdução de protocolo para uso de surfactante minimamente invasivo - Mini Insure - em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Distrito Federal. Brasília: Hospital Materno Infantil de Brasília, 2017
19. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23:167-172.
20. Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive ventilation with vs without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015; 169:731-739.
21. Christine S. M, Lau, Ronald S. Chamberlain, MPA, and Shyan Sun, DCH, Less Invasive Surfactant Administration Reduces the Need for Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Global Pediatric Health.* 2017; Volume 4: 1 –9
22. More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr.* 2014;168:901-908.
23. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004;114:1305-1311

24. Lista G, La VA, Castoldi F. LISA: surfactant administration in spontaneous breathing. Which evidence from the literature? *Acta Biomed.* 2015; 86 (suppl 1): 24-26
25. Margotto PR et al HMIB/SES/DF. Assistência respiratório imediata aos pré-termos (25 semanas a 32 semanas). *Surfactante pulmonar exógeno*, 2019
26. Göpel, W. et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 378, 1627–1634 (2011).
27. Kanmaz, H. G., Erdeve, O., Canpolat, F. E., Mutlu, B. & Dilmen, U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 131, e502–9 (2013).
28. Kribs, A. et al. Non-intubated surfactant application during CPAP-assisted spontaneous breathing versus conventional therapy in extremely preterm infants – a randomised controlled trial. *JAMA Pediatrics* 169, 723–30 (2015).
29. Klebermass-Schrehof, K. et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology* 103, 252–8 (2013).
30. Isayama, T., Iwami, H., McDonald, S. & Beyene, J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 316, 611–24 (2016).
31. Rigo, V., Lefebvre, C. & Broux, I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Pediatr* 175, 1933–1942 (2016).