Ana Cristina Zanon Yagui Okada

**VENTILAÇÃO MANDATÓRIA INTERMITENTE NASAL SINCRONIZADA
POR ASSISTÊNCIA VENTILATÓRIA COM AJUSTE NEURAL EM
PREMATUROS COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA**

Tese apresentada à Sociedade Beneficente
Israelita Brasileira Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutora em Ciências
da Saúde.

São Paulo

2018

Ana Cristina Zanon Yagui Okada

**VENTILAÇÃO MANDATÓRIA INTERMITENTE NASAL SINCRONIZADA
POR ASSISTÊNCIA VENTILATÓRIA COM AJUSTE NEURAL EM
PREMATUROS COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA**

Tese apresentada à Sociedade Beneficente
Israelita Brasileira Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutora em Ciências
da Saúde.

Orientador: Dr. Celso Moura Rebello

São Paulo

2018

O41v

Okada, Ana Cristina Zanon Yagui

Ventilação mandatória intermitente nasal sincronizada por assistência ventilatória com ajuste neural em prematuros com insuficiência respiratória
/ Ana Cristina Zanon Yagui Okada. -- São Paulo, 2018.
xi, 44 f.

Tese (Doutorado) – Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein.
Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Synchronized nasal intermittent mandatory ventilation (SNIPPV) by neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in premature infants with respiratory failure.*

1. Ventilação não Invasiva. 2. Insuficiência respiratória. 3. Recém-nascido prematuro.

NLM - WF 145

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Ana Cristina Zanon Yagui Okada

**VENTILAÇÃO MANDATÓRIA INTERMITENTE NASAL SINCRONIZADA
POR ASSISTÊNCIA VENTILATÓRIA COM AJUSTE NEURAL EM
PREMATUROS COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA**

Presidente da banca: Dr. Celso Moura Rebello

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Profa. Dra. Fernanda de Córdoba Lanza

Prof. Dr. Marcelo Katz

Prof. Dr. João Cesar Lyra

Membros suplentes:

Profa. Dra. Renata Suman Mascaretti

Profa. Dra. Clery Bernardi Gallaci

Profa. Dra. Karina Tavares Timenetsky

Aprovada em: 04/09/2018.

Dedicatória

Dedico esta tese em primeiro lugar ao Autor da vida. “Porque Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas” Rom 11:36.

Dedico também, à minha amada família, meu marido Alberto e meus filhos Alice e Alexandre.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente aos meus queridos pacientes, que são para mim um exemplo de luta e força, que, de forma inesperada e sem escolha começam a jornada da vida de forma prematura, e assim o continuam por toda a vida.

Agradeço a minha querida família pela inspiração, pelo carinho, pela paciência e abdicação de tempo, do qual tive que dedicar na realização desta tese.

Agradeço aos meus amados pais por serem meus maiores incentivadores, por me apoiarem e me darem suporte em todos os sentidos e por inúmeras vezes, para que eu sempre seguisse em frente.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Celso Moura Rebello, pessoa admirável, surpreendente, educada e gentil, por toda parceria em pesquisa por muitos anos, por me ensinar de diversas maneiras com muita sabedoria a arte da pesquisa, pelos conselhos preciosos, tanto na minha vida profissional como pessoal; e por confiar no meu trabalho e me incentivar sempre em busca de conhecimento.

Agradeço a Jucille Menezes e toda a equipe do Hospital IMIP de Recife pela parceria, por abraçarem este estudo de forma tão profissional, pelas discussões e apoio para que este estudo fosse possível.

Agradeço às minhas queridas amigas que desde o começo me incentivaram e de forma direta ou indireta me apoiaram. Em especial Aline Rabelo Fernandes, Bianca Agostini Zólio, Ana Lúcia Salgado Potenza, Paula Alves Gonçalves e Luciana Haddad.

Agradeço à equipe de fisioterapia Materno-Infantil do Hospital Israelita Albert Einstein, da qual me orgulho em fazer parte, pela parceria e seriedade na condução deste estudo.

Agradeço a toda equipe médica e de enfermagem da UTI Neonatal do Hospital Israelita Albert Einstein pela dedicação no andamento deste estudo.

Agradeço à equipe da pós-graduação do Hospital Israelita Albert Einstein por todo suporte na realização de cada etapa desta tese, em especial à Laudicéia, e à Sheila.

Agradeço a Gettinge Group pela parceria e apoio na realização deste trabalho, e ao suporte dado para o início da implantação da modalidade NAVA na UTI Neonatal do Hospital Israelita Albert Einstein e do IMIP.

Agradecimentos especiais

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro para a realização deste estudo. Processo: Nº 24831.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Agradecimentos especiais.....	vii
Lista de figuras	ix
Lista de abreviaturas	x
Resumo	xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	11
2 MÉTODOS	12
2.1 Tipo e local do estudo.....	12
2.2. Critérios de inclusão	12
2.3 Critérios de exclusão	12
2.4 Randomização e formação dos grupos de estudo	13
2.5 Desfecho principal	13
2.6 Desfechos secundários	13
2.7 Estratégias ventilatórias.....	14
2.7.1 Tratamento com surfactante exógeno	17
2.7.2 Tratamento com cafeína.....	17
2.8 Análise estatística e cálculo amostral.....	19
2.9 Aspectos éticos	19
3 RESULTADOS	20
4 DISCUSSÃO	24
5 CONCLUSÕES	30
6 ANEXOS.....	31
7 REFERÊNCIAS	39
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Imagem esquemática das fases do desenvolvimento pulmonar, das características pulmonares do RNPT e de como é desencadeada a displasia broncopulmonar.....	3
Figura 2. Diferença entre os disparos a fluxo e neural	9
Figura 3. Tela de monitorização do ventilador Servo-i para correto posicionamento da sonda gástrica NAVA	15
Figura 4. Representação gráfica da atividade elétrica diafragmática	16
Figura 5. Estratégia ventilatória realizada pela equipe	18
Figura 6. Desenho do estudo.....	21

Lista de abreviaturas

AEdi	Atividade elétrica do diafragma
BILEVEL	Dois níveis de pressão
CRF	Capacidade residual funcional
DBP	Displasia broncopulmonar
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
HIC	Hemorragia intracraniana
IG	Idade gestacional
INSURE	Intubação, surfactante e extubação (<i>Intubation, Surfactant, Extubation</i>)
MIST	Terapia por surfactante minimamente invasivo (<i>Minimally invasive surfactant therapy</i>)
NAVA	Assistência ventilatória com ajuste neural (<i>Neurally adjusted ventilatory assist</i>)
NCPAP	Pressão positiva contínua das vias aéreas nasais (<i>Nasal continuous positive airway pressure</i>)
NIPPV	Ventilação por pressão positiva intermitente nasal (<i>Nasal intermittent positive pressure ventilation</i>)
PCA	Persistência do canal arterial
PEEP	Pressão expiratória positiva final (<i>Positive end expiratory pressure</i>)
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido pré-termo
SatO ₂	Saturação arterial de oxigênio
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
SNAPPE II	<i>Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension II</i>
SNIPPV	Ventilação por pressão positiva intermitente nasal sincronizada (<i>Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation</i>)
UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal
VILI	Lesão pulmonar induzida pela ventilação (<i>Ventilator induced lung injury</i>)
VMI	Ventilação mecânica invasiva
VNI	Ventilação não invasiva

Resumo

Introdução: A pressão positiva contínua nas vias aéreas nasais NCPAP pode ser otimizada pelo uso da pressão positiva intermitente sincronizada nasal SNIPPV permitindo que os ciclos de pressão inspiratória fornecidos pelo ventilador coincidam com a inspiração do recém-nascido. A assistência ventilatória com ajuste neural NAVA é um modo de suporte ventilatório que usa a atividade elétrica do diafragma para disparar e ciclar o ventilador mecânico, permitindo uma assistência ventilatória sincronizada em relação à respiração do paciente. **Objetivos:** Comparar as modalidades SNIPPV com NAVA e NCPAP tradicional em relação a necessidade de intubação endotraqueal em prematuros com insuficiência respiratória tratados com suporte ventilatório não invasivo. **Métodos:** Estudo clínico prospectivo, randomizado, multicêntrico, incluindo prematuros com peso de nascimento $\leq 1500\text{g}$ com insuficiência respiratória e necessidade de suporte respiratório não invasivo até 48 horas de vida. O desfecho principal foi a necessidade de intubação até 72 horas após nascimento conforme critérios de falha pré-definidos. Os desfechos secundários foram: o uso de surfactante; tempo de ventilação mecânica (quando indicada); tempo total de uso de VNI, complicações associadas a prematuridade e óbito. **Resultados:** Um total de 81 recém-nascidos foram incluídos neste estudo, 39 no Grupo NAVA-SNIPPV e 42 no Grupo NCPAP. Não foram observadas diferenças nos dados demográficos dos dois grupos analisados. A necessidade de intubação foi semelhante nos grupos NAVA-SNIPPV: 5 (12,8%) *versus* NCPAP: 6 (14,3%), $p=0,895$; assim como o uso de surfactante 10 (25,6%) *versus* 9 (21,4%), respectivamente, $p=0,854$; tempo de ventilação mecânica (h) $24,2 \pm 21,4$ *versus* $119,3 \pm 48,0$, $p=0,200$; tempo de uso de VNI(h) $116,4 \pm 115,1$ *versus* $152,4 \pm 203,2$, $p=0,967$, as complicações e o óbito. **Conclusão:** Em recém-nascidos prematuros com peso $\leq 1500\text{g}$ e desconforto respiratório, o NAVA-SNIPPV não reduziu a necessidade de intubação endotraqueal, quando comparado ao tratamento com NCPAP tradicional nas primeiras 72h de vida.

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT 02030652

1 INTRODUÇÃO

As condições pulmonares que um recém-nascido pré-termo (RNPT) apresentam ao nascimento dependem de vários fatores, tais como: a idade gestacional (IG), o peso de nascimento, a exposição ao corticoide antenatal, o tipo de parto, a história materna (presença ou não de bolsa rota, corioamnionite, diabetes, hipertensão, trabalho de parto prematuro, entre outros). Quanto mais prematuro o recém-nascido (RN), mais imaturo será o pulmão, seu sistema de defesa e isso pode afetar diretamente as condições respiratórias ao nascer.⁽¹⁾

As características que esses RNPT apresentam ao nascer são variáveis, e vão depender das condições citadas acima e da evolução clínica. O prematuro pode apresentar complacência pulmonar diminuída: pela deficiência quantitativa ou qualitativa de surfactante, diminuição de ventilação colateral, pela presença de sacos alveolares; aumento da complacência torácica—decorrente da insuficiente calcificação óssea e presença de musculatura respiratória ainda em desenvolvimento, o que o torna incapaz de estabilizar a caixa torácica. A combinação das complacências pulmonar reduzida e torácica aumentada podem levar à distorção tóraco-abdominal, típica em RNPT com insuficiência respiratória. Além disso, o RNPT possui um sistema anti-oxidante imaturo, o que o torna particularmente sensível à toxicidade por radicais livres originados do oxigênio.^(2,3)

Toda essa condição faz com que esses prematuros comumente apresentem algum grau de insuficiência respiratória, que pode ser mais ou menos intenso. Entre as doenças respiratórias mais frequentes em prematuros, estão: a taquipnéia transitória do RN, infecções pulmonares, hipertensão pulmonar, síndrome do desconforto respiratório (SDR), com maior comprometimento agudo pela deficiência de surfactante pulmonar.⁽¹⁾ Dependendo da gravidade da insuficiência respiratória, os prematuros necessitam de um suporte ventilatório precoce, no intuito de restabelecer a capacidade residual funcional (CRF) e melhorar a complacência pulmonar.

O suporte ventilatório pode ser realizado de maneira não invasiva ou invasiva, esta última reservada para situações de maior gravidade, quando o suporte não invasivo não é suficiente para recuperar o volume pulmonar. Isto ocorre por meio da intubação endotraqueal e uso da ventilação mecânica invasiva (VMI).⁽⁴⁻⁶⁾

Embora necessária em situações de maior gravidade, o uso da VMI está relacionada ao desenvolvimento de diversas complicações, entre elas, a displasia broncopulmonar (DBP), que é uma doença pulmonar exclusiva do prematuro. A DBP pode se definir como um bloqueio do desenvolvimento pulmonar na sua fase sacular, que ocorre entre prematuros entre 23 e 37 semanas de gestação, impedindo o desenvolvimento normal para a fase alveolar, que se inicia por volta da 37ª semana.⁽⁷⁾ Ela é uma doença multifatorial, e sabe-se que a má nutrição, o uso de oxigênio, a exposição a infecções, entre outros, são também desencadeadores desta doença. Porém, sabe-se que o uso da VMI é ainda considerada como um dos principais fatores diretamente associados a ela.^(7,8)

A lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI - *Ventilator induced lung injury*) é produto de uma ventilação pulmonar lesiva, em que o pulmão prematuro e ainda em desenvolvimento é exposto a VMI. São diversos fatores da VMI que causam dano ao tecido pulmonar. A figura 1 mostra de forma esquemática a exposição multifatorial do RNPT e a participação da VMI como causa da DBP.⁽³⁾

VILI: lesão pulmonar induzida pela ventilação (*Ventilator induced lung injury*).

Fonte: Adaptada de Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol.* 2002;7(5):353–60.⁽³⁾

Figura 1. Imagem esquemática das fases do desenvolvimento pulmonar, das características pulmonares do RNPT e de como é desencadeada a displasia broncopulmonar

Entre os fatores que causam VILI, pode-se citar: 1) volutrauma, que é o uso de excessivos volumes pulmonares, causando estiramento da membrana basal e do epitélio das vias aéreas e sacos alveolares e lesão endotelial do capilar pulmonar; anteriormente, o termo barotrauma, que é o uso de pressões elevadas causando lesão por estiramento e escape de ar extrapulmonar era considerado como outro fator, no entanto, sabe-se que o volume elevado, consequência das altas pressões, é que é lesivo ao pulmão, por isso, alguns autores atualmente consideram os dois fatores como um único mecanismo; 2) atelectrauma, que ocorre pela abertura e fechamento cíclicos das estruturas pulmonares, a cada respiração, causando estresse por cisalhamento nas unidades alveolares, ductos e vias aéreas distais; 3) toxicidade pelo oxigênio,

causada pela exposição ao oxigênio, e pela imaturidade do sistema anti-oxidante e liberação de radicais livres; e finalmente; 4) biotrauma, caracterizado pela liberação de mediadores inflamatórios em resposta a toda essa lesão pulmonar, e agravando ainda mais este ciclo lesivo.⁽⁹⁻¹⁴⁾

Esses fatores levam a uma inflamação por estresse mecânico nas estruturas pulmonares, lesão no endotélio vascular pulmonar, liberação de diversos mediadores inflamatórios que desencadeiam e amplificam a cascata inflamatória causando a lesão pulmonar, com consequente fibrose pulmonar, parada no desenvolvimento pulmonar normal, dependência do RN ao oxigênio, dificuldade em se desvencilhar da ventilação mecânica, aumentando a permanência em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) e hospitalar e as chances de óbito. Além disso, sabe-se que essas crianças frequentemente apresentam sequelas tanto no desenvolvimento neuro-psicomotor como no desenvolvimento pulmonar até pelo menos os dois primeiros anos de vida; resultando na ocorrência de infecções pulmonares recorrentes, dependência de oxigênio e aumento de chances de reinternação hospitalar.⁽¹⁰⁾

A VILI pode ocorrer nesses prematuros desde a reanimação em sala de parto até a UTIN. Diversas outras complicações da VMI são conhecidas, como a presença da síndrome de escape de ar, hipotensão, fraqueza muscular respiratória, pneumonia associada à ventilação mecânica, entre outras. Além disso, complicações relacionadas ao próprio procedimento de intubação, e da presença da cânula endotraqueal nos RNPT também são frequentes, entre eles, a dor, hipotensão, arritmias, a malácia, estenose subglótica, edema de glote pós-extubação, entre outros. Por esta razão, a VMI deve ser evitada ao máximo possível e, se for utilizada, a extubação deve ocorrer o mais precocemente possível.⁽¹⁵⁾

Por estas razões, diversas estratégias têm sido estudadas com o objetivo de diminuir o uso da VMI e suas complicações, como o uso de surfactante de maneira precoce, com uso abreviado da VMI através da técnica INTubação, SURfactante e Extubação (INSURE - *Intubation, Surfactant, Extubation*) ou também uso de surfactante não-invasivo, com técnicas desenvolvidas para a administração da medicação ainda com o RN respirando espontaneamente sob o uso de ventilação não-invasiva (VNI), que pode ser feito através de uma sonda ou cateter, sem que haja necessidade de intubação, como a terapia por surfactante minimamente invasivo (MIST - *Minimally invasive surfactant therapy*). Além destas estratégias, o uso de outras modalidades de ventilação não invasiva (VNI) também tem sido muito estudado.⁽¹⁶⁻²¹⁾

A VNI tem como efeitos fisiológicos já bem descritos: o aumento da CRF, com melhora da complacência pulmonar, a prevenção do colapso alveolar e o recrutamento de áreas que estão colapsadas ou ainda preenchidas de líquido, auxílio na permanência do surfactante na superfície alveolar; manutenção das vias aéreas com diminuição da resistência ao fluxo e estabilização da caixa torácica.^(12,22-24)

Em neonatologia a VNI foi descrita inicialmente por Gregory et al. em 1971. A única modalidade disponível era a pressão positiva contínua das vias aéreas nasais (NCPAP - *Nasal continuous positive airway pressure*), e até hoje tem sido utilizado como uma ferramenta importante no tratamento da insuficiência respiratória do RN. O uso das prongas nasais foi publicado logo após, em 1973, por Kattwinkel et al., como estratégia para otimizar a VNI na faixa etária neonatal. Desde então, um avanço rápido no desenvolvimento de aparelhos, dispositivos, modalidades e interfaces específicos para uso nesta faixa etária têm sido descritos.^(6,23,25,26)

Atualmente, o uso do NCPAP é comumente empregado em UTIN, tanto como ferramenta fundamental no tratamento inicial da insuficiência respiratória aguda, logo após o nascimento; tanto como estratégia secundária, logo após a retirada da VMI, permitindo uma extubação precoce. Em ambos momentos, o NCPAP tem como intuito diminuir a utilização da VMI e os riscos associados a ela, como citados acima.^(5,15,24)

Diversos estudos demonstraram a possibilidade, a segurança e também as vantagens em usar a VNI como estratégia primária ao invés da intubação desde a sala de parto.^(5,27,28) No entanto, mesmo com o uso do NCPAP, as chances de falha da VNI, necessidade de intubação e uso da VMI ainda permanecem altas (25-60%).^(29,30) Assim, outras modalidades ventilatórias estão sendo estudadas, como a ventilação por pressão positiva intermitente nasal (NIPPV - *Nasal intermittent positive pressure ventilation*) que tem ganhado cada vez mais popularidade, pois consiste na aplicação de ciclos respiratórios de pressão positiva durante a aplicação do NCPAP resultando em elevadas pressões faríngeas de modo intermitente.^(28,30,31)

Este conceito é atrativo, pois além dos efeitos já conhecidos do NCPAP, alguns estudos demonstram que o NIPPV reduz o trabalho respiratório em prematuros, ativa o reflexo paradoxal (melhorando a ocorrência de apneias), aumenta a pressão média de forma intermitente, o que poderia aumentar o recrutamento alveolar, mesmo na fase aguda da SDR moderada.^(32,33)

Alguns estudos têm mostrado a superioridade do NIPPV em relação ao NCPAP tradicional na prevenção da falha de extubação.^(34,35) Outros estudos encontraram resultados favoráveis ao uso do NIPPV para diminuir a necessidade de intubação,⁽³⁶⁻⁴⁷⁾ porém ainda faltam dados que comprovem uma maior eficácia desta estratégia inicial na insuficiência respiratória do prematuro.

Os estudos que demonstraram os efeitos benéficos da modalidade NIPPV^(29,36,37,41) falharam em observar o aumento do volume corrente em relação ao NCPAP, não havendo uma explicação clara em relação a qual seria o mecanismo de melhora desta estratégia ventilatória em relação ao NCPAP tradicional. Especula-se que o aumento intermitente da pressão média das vias aéreas seja o responsável pelas vantagens descritas. No entanto, também não foi possível confirmar um aumento da pressão que é transmitida ao tórax, tendo sido observado também que na maior parte dos ciclos respiratórios, o aumento da pressão inspiratória do aparelho é transmitida ao RN durante sua expiração, ou no intervalo entre um ciclo e outro, ou seja, que esta modalidade é bem assíncrona em relação à respiração do RN.⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾

Por outro lado, alguns estudos não observaram efeitos benéficos da modalidade NIPPV quando comparada ao NCPAP.^(32,36,52,53) O maior estudo multicêntrico, realizado por Kirpalani et al. demonstraram que o NIPPV não foi superior ao NCPAP em relação ao desenvolvimento de DBP e óbito.⁽⁵³⁾

A falta de sincronização da pressão positiva mandatória do ventilador com a respiração do RN tem sido apontada como uma grande dificuldade em permitir que os efeitos benéficos desta modalidade (NIPPV) sejam transmitidos para o RN, talvez porque a pressão inspiratória seja incapaz de insuflar o tórax se não for iniciada de forma simultânea à inspiração do RN.^(32,35) Alguns estudos demonstram que há um estreitamento das vias aéreas superiores na tentativa de evitar uma insuflação indesejada e defender o pulmão de um estiramento excessivo, quando uma pressão inspiratória é gerada sem que o RN tenha disparado o respirador, isso seria um mecanismo de defesa pulmonar.^(54,55) Estes estudos sugerem que por isso, a modalidade NIPPV não sincronizada não possui o efeito esperado. Portanto, um aperfeiçoamento desta técnica poderia ser o uso de ciclos respiratórios de pressão positiva associados ao NCPAP de modo sincronizado em relação ao esforço inspiratório do RN (SNIPPV – *Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation*).^(56,57)

A sincronização permite que os ciclos inspiratórios de pressão positiva fornecidos pelo ventilador coincidam com a inspiração do RN, aumentando a eficiência do sistema. Foi demonstrado que a SNIPPV resulta em melhora do volume-corrente e do volume-minuto, possivelmente recrutando alvéolos colapsados, diminuindo o trabalho respiratório e a assincronia tóraco-abdominal em relação ao NCPAP, uma vez que a sincronização permitiria a entrada de ar nos pulmões devido a glote aberta pelo início da respiração no RN.^(42,43,46)

Pouquíssimos equipamentos podem realizar esta modalidade ventilatória com precisão e eficiência pela dificuldade de identificação do ciclo respiratório do RN em VNI, que na maior parte dos estudos é realizada através de uma cápsula pneumática adaptada no abdômen do RN.

Atualmente, os poucos dispositivos disponíveis no mercado utilizados para promover a sincronização na modalidade SNIPPV são:

- 1) Sensor de fluxo colocado na interface do paciente, caracterizado pela praticidade e rapidez de se adaptar, porém com a dificuldade de aumentar o espaço morto, alterar-se com escape de ar, secreção ou água no circuito. O sensor de fluxo para uso de VNI em neonatologia é pouco utilizado em decorrência de uma difícil adaptação na maioria dos circuitos descartáveis que são usados na maioria das UTIN no mundo todo. Somente um aparelho italiano tem sido descrito nos estudos, e este aparelho ainda não está disponível em todos os países, além de ser utilizado com circuito próprio do aparelho, com custo alto e acesso difícil;
- 2) Cápsula pneumática, é um dispositivo conectado ao abdômen do RN por meio de uma cinta que detecta o movimento abdominal do RN e assim dispara o aparelho. O dispositivo é simples, barato, não se altera com o escape de ar, porém apresenta dificuldade de adaptação no RN e atualmente tem seu uso proibido pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos e Canadá. Além disso, estudos descrevem a falta de precisão entre o disparo do RN e o aparelho, pela movimentação torácica excessiva, padrão paradoxal muito frequente nos RNPT com desconforto respiratório;
- 3) Sonda esofágica para ventilação por Assistência ventilatória com ajuste neural (NAVA- *Neurally adjusted ventilatory assist*) que permite o disparo do aparelho através da excitação diafragmática, diminuindo o tempo de resposta do ventilador em relação a demanda do paciente, permitindo boa sincronia. Como desvantagem, o uso da sonda somente está disponível para os ventiladores servos da *Maquet Getting Group*, que

disponham da modalidade Assistência ventilatória com ajuste neural (NAVA - *Neurally adjusted ventilatory assist*), e é de alto custo e invasiva, embora nessa população esta mesma sonda também pode ser utilizada tanto para administração de medicamentos quanto para infusão de dieta alimentar, que esta população de qualquer forma já faz uso necessariamente.^(32,35,49,58)

Em relação ao trabalho respiratório, alguns estudos têm demonstrado superioridade SNIPPV quando comparada com o NCPAP. Quanto à sincronia da caixa torácica, mesmo que alguns estudos demonstrem que há melhora no SNIPPV em relação ao NIPPV,^(28,32,59,60) a maioria dos estudos que utilizaram a modalidade SNIPPV, o fizeram por meio do uso da cápsula pneumática como dispositivo de sincronização, apontando-o como falho e discutindo a dificuldade de sincronia entre o paciente/ventilador. Por esta razão, atualmente há escassez de estudos que demonstrem a superioridade de uma modalidade em relação a outra.

Uma opção para melhorar a sincronia entre paciente e o ventilador, que tem sido cada vez mais estudada é a modalidade NAVA. O NAVA é um modo de suporte ventilatório parcial que se baseia no uso do sinal obtido pela atividade elétrica do diafragma (AEdi) através de uma sonda esofágica, para controlar o ventilador mecânico, tanto de forma invasiva quanto não invasiva.⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾

Esta modalidade abrevia o tempo de disparo do ventilador mecânico, uma vez que o estímulo neural que excita o diafragma é transmitido diretamente ao aparelho para iniciar um novo ciclo respiratório, enquanto que os disparos a fluxo, volume e pressão dos respiradores convencionais precisam passar por várias etapas até que o ventilador faça a leitura do disparo e inicie um novo ciclo. A figura 2 demonstra a diferença entre os disparos na modalidade NAVA e nas convencionais, como no disparo a fluxo.⁽⁶⁴⁾

Fonte: Traduzida e adaptada de Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. Nat Med. 1999;5(12):1433-6.⁽⁶⁴⁾

Figura 2. Diferença entre os disparos a fluxo e neural

A grande vantagem do NAVA é que a assistência ventilatória se inicia de acordo com a necessidade respiratória do paciente, a partir da excitação diafragmática, resultando em uma pressão inspiratória proporcional à intensidade da atividade elétrica diafragmática. A pressurização cessa quando a atividade neural do diafragma começa a reduzir, possibilitando uma demanda diferente ciclo a ciclo.^(66,67)

Por depender diretamente da atividade elétrica da musculatura inspiratória, a assistência ventilatória com NAVA possibilita um padrão respiratório refletindo a variabilidade natural observada naturalmente na respiração e controlada diretamente pelo centro respiratório.^(61,68) A respiração em condições normais caracteriza-se pela existência de uma variabilidade ciclo a ciclo do volume-corrente, tempo inspiratório e fluxo inspiratório. Essa variabilidade é diferente no RN e no adulto, e é influenciada por fatores como a demanda fisiológica do sistema respiratório, a atividade elétrica vagal e do centro respiratório e ocorrendo também em pacientes

criticamente doentes em ventilação mecânica e em processo de desmame ventilatório.^(61,69,70)

A modalidade VNI com NAVA foi utilizada durante 60 minutos em 7 pacientes internados em UTI Pediátrica, sendo realizados 30 minutos de VNI tradicional antes e depois do uso de NAVA. Os autores relataram que a SNIPPV com ajuste neural foi bem tolerada por todos pacientes, com melhora da sincronia paciente-ventilador (assincronia foi reduzida de 27 para 8% das respirações após o início da NAVA).⁽⁷⁰⁾

Alguns dados sugerem que introduzir a variabilidade na ventilação mecânica poderia ser benéfico para diminuir a inflamação causada pela assincronia entre o paciente e o ventilador e melhorar a oxigenação em modelos animais de lesão pulmonar.⁽⁷¹⁾ Isto está associado a um efeito positivo sobre a mecânica respiratória e a uma redução do dano histológico, mesmo quando comparada a uma estratégia com redução do volume-corrente.⁽⁷²⁾

O uso de NAVA como estratégia ventilatória foi implementada com êxito em estudos experimentais em animais⁽⁷³⁾ e em pacientes em estado crítico.^(74,75) Esta modalidade de assistência respiratória também apresentou resultados satisfatórios na sincronia paciente-ventilador,^(73,74,76,77) na limitação do excesso de volume-corrente e de pressão nas vias aéreas, assim como evitou uma sobrecarga desnecessária dos músculos respiratórios.⁽⁷⁸⁾

O seu uso em RNPT de muito baixo peso demonstrou melhora da interação paciente-ventilador, mesmo na presença de escape ao redor da cânula traqueal e em VNI com NAVA. Além disso, no uso da VNI há a possibilidade de monitorização fidedigna e auto regulação do suporte ventilatório para RN com insuficiência respiratória aguda, o que serviria para ajudar a prevenir a intubação ou permitir desmame precoce.^(61,79-80)

Em 2012, Stein et al. fizeram um estudo retrospectivo incluindo 52 RNPT $\leq$ 1500g acompanhados por 24h e demonstraram que quando comparada com a ventilação convencional, a ventilação com NAVA permitia menores parâmetros ventilatórios, que incluíam fração inspirada de oxigênio (FiO₂), pressão de pico inspiratório (PPico) e melhora gasométrica (pH e PaCO₂).⁽⁷⁸⁾

Baseado no exposto, a hipótese deste estudo é que a VNI na modalidade SNIPPV, através do NAVA, em RNPT de muito baixo peso e insuficiência

respiratória logo após o nascimento, tenham uma menor necessidade de intubação endotraqueal, quando comparados ao tratamento com NCPAP tradicional.

1.1 Objetivos

Comparar, em RNPT com peso de nascimento $\leq 1500\text{g}$ com insuficiência respiratória e indicação de suporte pressórico não invasivo, a influência do uso de NAVA-SNIPPV como estratégia ventilatória inicial com o NCPAP tradicional em relação a:

1. Necessidade de intubação endotraqueal nas primeiras 72h de vida,
2. Necessidade do uso de surfactante não invasivo;
3. Tempo de VMI (quando indicada);
4. Tempo total de uso da VNI,
5. Incidência das principais complicações relacionadas à prematuridade (displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial, hemorragia intracraniana e pneumotórax) e mortalidade.

2 MÉTODOS

2.1 Tipo e local do estudo

Foi realizado um estudo clínico prospectivo, randomizado, multicêntrico, nas UTIs Neonatais de um hospital privado do estado de São Paulo e de um hospital público no estado de Pernambuco. O período de inclusão foi de maio de 2014 a outubro de 2015, após aprovação pelas Comissões de Ética e Pesquisa de ambos hospitais. As duas UTIs neonatais são classificadas como terciárias em relação a gravidade e cuidados dos pacientes admitidos. Número CAAE: 19825213.4.0000.0071 (Anexo1).

Este trial foi registrado no *site* Clinicaltrials.gov sob o número NCT02030652.

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob o número: 24831.

2.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo RNPT com peso de nascimento ≤ 1500 g com insuficiência respiratória que necessitavam de VNI, caracterizado pela evidência clínica de insuficiência respiratória e uso de oxigênio em concentração superior ou igual a 25%, até 48 horas após o nascimento.

A inclusão foi realizada pela equipe médica e fisioterapêutica que estava de plantão no momento do nascimento do RN.

2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os RN previamente intubados, ou que os pais não concordaram na participação do estudo; com diagnóstico de anomalias congênitas maiores, más formações faciais que impedissem o uso da VNI e diagnóstico de asfixia perinatal grave – definido como boletim de APGAR inferior a 6 no 5º minuto de vida.

2.4 Randomização e formação dos grupos de estudo

Foram constituídos dois grupos de estudo de acordo com o tipo de assistência ventilatória não invasiva do RN:

1. Grupo NAVA-SNIPPV e
2. Grupo NCPAP (NCPAP tradicional).

A formação dos grupos de estudo foi feita por randomização gerada pelo computador, em blocos de quatro e estratificada por centro participante, com a utilização de envelopes opacos contendo em seu interior o tipo de tratamento a ser utilizado.

Os envelopes foram abertos no momento do início do tratamento, logo após consentimento dos pais em participar do estudo e preenchimento dos critérios de inclusão. (Anexo 3)

2.5 Desfecho principal

O desfecho principal foi definido como a necessidade de intubação endotraqueal (falha da VNI) até 72 horas após o nascimento. Esta foi definida pela deterioração respiratória com necessidade de: $\text{FIO}_2 \geq 0,40$ em pressão expiratória positiva final (PEEP - *Positive end expiratory pressure*) = $7\text{mH}_2\text{O}$, para manter uma Saturação arterial de oxigênio (SatO_2) alvo de 88-94%, para qualquer IG; o diagnóstico de apnéias recorrentes (2 apnéias com necessidade de ventilação por pressão positiva), ou mais de 3 episódios de apnéia/hora com necessidade de estímulo tátil; ou ainda gasometria arterial com $\text{pH} < 7,2$ e/ou $\text{PCO}_2 > 65\text{mmHg}$ por mais de 2 horas ou necessidade de retratamento (2ª dose) com surfactante exógeno.

2.6 Desfechos secundários

Foram definidos como desfechos secundários: a idade em horas no momento da intubação, a necessidade de tratamento com surfactante exógeno, o tempo de VMI, e o tempo de uso de VNI. Também foi avaliada a necessidade de tratamento com cafeína; a incidência de pneumotórax; a incidência de persistência de

canal arterial (diagnosticada por ecocardiografia); a incidência de DBP definida como a necessidade de oxigênio com 36 semanas de IG corrigida e classificada com a definição de Jobe et al.⁽⁸¹⁾ a incidência de hemorragia intracraniana (HIC) e de HIC graus III e IV segundo Papile et al., diagnosticada através da ultrassonografia craniana⁽⁸²⁾ e a taxa de mortalidade.

2.7 Estratégias ventilatórias

O equipamento utilizado para ambos os modos ventilatórios foi o Servo-i (Maquet, Getinge Group, Solna, Suécia). A interface utilizada para ambos os grupos foi a pronga binasal curta (Newmed, INCA, USA).

Os RNPT iniciavam o uso do NCPAP em sala de reanimação logo após o parto quando houvesse indicação, conforme rotina já estabelecida pela equipe assistencial. Se fosse necessário o uso de ventilação por pressão positiva logo após o nascimento, era realizado através do reanimador em peça T, com FiO₂ de 30% e se o RN apresentasse algum sinal de desconforto, era iniciado o NCPAP, se não houvesse indicação de NCPAP, o RN era encaminhado para a UTI Neonatal. Neste momento, os pais ou responsáveis eram abordados quanto a participação no estudo. Em seguida os RN eram transferidos já em uso de NCPAP (quando indicada), para a UTI Neonatal, onde era realizada a randomização (se os pais tivessem consentido com a entrada do RN no estudo). Após randomização, iniciava-se a coleta de dados.

Os dados demográficos coletados foram: peso de nascimento, IG, sexo, boletim de Apgar (1º e 5º minutos), SNAPPE II (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II*), tipo de parto, uso de corticóide antenatal, gemelaridade e rotura prematura de membranas (Anexo 2).

No grupo NAVA-SNIPPV, era necessário a passagem da sonda NAVA, sendo realizado após randomização. A sonda era passada como oro-gástrica devido a utilização da interface nasal (prongas da VNI) que impediam seu uso naso-gástrico.

A equipe de fisioterapia orientava o correto posicionamento através da monitorização no próprio ventilador, que possui essa ferramenta para esta modalidade (Figura 3). Quando as linhas de referência da cor azul estão presentes nas duas linhas centrais é indicativo do posicionamento correto da sonda, que é

fundamental para o disparo do aparelho e por isso era checado com frequência (aproximadamente a cada 6 horas) pelas equipes de fisioterapia e de enfermagem.

NAVA: assistência ventilatória com ajuste neural (*Neurally adjusted ventilatory assist*). As curvas na cor azul centralizadas mostram a posição correta da sonda NAVA.

Fonte: Stein H, Firestone K, Rimensberger PC. Synchronized mechanical ventilation using electrical activity of the diaphragm in neonates. Clin Perinatol. 2012;39(3):525–42.⁽⁶²⁾

Figura 3. Tela de monitorização do ventilador Servo-i para correto posicionamento da sonda gástrica NAVA

Nenhum tipo de sedativo era utilizado nesses RN em decorrência do uso da VNI, como já é rotina para esses pacientes nestas condições.

O valor da PEEP inicialmente aplicada era de 5,0cmH₂O em ambos os grupos, com aumento máximo até 7,0cmH₂O, a critério do médico atendente conforme necessidade clínica do RN. A pressão de PEEP aplicada e a FIO₂ eram ajustadas durante todo o estudo visando a manutenção de uma SatO₂ alvo na faixa de 88-94%.

No modo NAVA-SNIPPV foi utilizada a AEdi para manter uma pressão-alvo fornecida pelo ventilador no modo assistido de aproximadamente 15cmH₂O. O pico de pressão inspiratório fornecido a cada ciclo do ventilador é

resultado do produto do nível NAVA ($\text{cmH}_2\text{O}/\mu\text{V}$) X ΔAEdi (Pico AEdi - AEdi min) (μV). O nível NAVA é uma constante que converte o sinal do AEdi em um valor de pressão inspiratória. O ciclo de pressão assistida era disparado quando a AEdi excedia um nível de corte pré-estabelecido (trigger: $0,5\mu\text{V}$ acima da linha de base) e era interrompido quando a AEdi caía abaixo de uma porcentagem pré-estabelecida (70%) do pico máximo de atividade inspiratória elétrica do diafragma, a cada ciclo respiratório (Figura 4).

Trigg: trigger (disparo); Pico AEdi: pico da atividade elétrica; Min AEdi: atividade elétrica mínima; AEdi: atividade elétrica diafragmática. ΔAEdi é a diferença entre o Pico AEdi e o min AEdi. O trigger é a microvoltagem (μV) determinada pelo operador a partir da qual o aparelho inicia o ciclo respiratório.

Figura 4. Representação gráfica da atividade elétrica diafragmática

O desmame e consequente retirada da VNI era feito quando o RN atingisse os parâmetros: $\text{PEEP} = 5\text{cmH}_2\text{O}$ e $\text{FiO}_2 \leq 25\%$ associado a ausência de sinais de desconforto respiratório. Com estes parâmetros, o RN era colocado em incubadora e se permanecesse em ar ambiente ou com FiO_2 até 25%, sem sinais de desconforto, permanecia fora da VNI. Caso precisasse de maiores concentrações ou apresentasse algum sinal de desconforto respiratório, o RN retornava para a VNI.

2.7.1 Tratamento com surfactante exógeno

O uso de surfactante por técnica minimamente invasiva (sem intubação) era indicada quando houvesse diagnóstico clínico e/ou radiológico de SDR e deterioração da função respiratória em decorrência da SDR, com necessidade de uso de $\text{FIO}_2 > 0,30$ e $\text{PEEP} = 7,0 \text{ cmH}_2\text{O}$ para RNPT com $\text{IG} \leq 27 \frac{6}{7}$ sem ou uma $\text{FIO}_2 > 0,35$ e $\text{PEEP} = 7,0 \text{ cmH}_2\text{O}$ para RNPT com $\text{IG} \geq 28 \frac{0}{7}$ semanas, ambos para manter a SatO_2 alvo de 88-94%.

O surfactante foi utilizado na dose de 100mg/kg (Curosurf® - Chiesi Pharmaceuticals, Parma, Italy), em um máximo de 3 doses (2 retratamentos), sem intervalo mínimo de tempo entre os retratamentos. A indicação de retratamento foi baseada na deterioração da função respiratória após a 1ª dose de surfactante, em decorrência da SDR, com $\text{FiO}_2 \geq 0,40$ em $\text{PEEP} = 7,0 \text{ cmH}_2\text{O}$ para manter a SatO_2 alvo de 88-94%. A indicação da 2ª dose de surfactante exógeno foi considerada falha da VNI, havendo indicação de intubação para o retratamento. Esta decisão era sempre decidida pela equipe assistencial presente no plantão, como já é rotina na unidade. A figura 5 mostra o fluxograma da estratégia ventilatória utilizada.

2.7.2 Tratamento com cafeína

O protocolo de uso de cafeína para os RN era indicado da seguinte forma:

- Introduzir para todos os recém-nascidos $\text{IG} \leq 28$ semanas,
- Com IG entre 28 e 32 semanas introduzir para aqueles que estejam em suporte ventilatório (pressão positiva por pelo menos 24 horas) ou apresentarem episódio de apnéia,
- Acima de 32 semanas se apresentarem episódio de apnéia.

A via de acesso era a enteral (quando o recém-nascido estivesse com dieta enteral plena ou recebendo mais que 80 a 100mL/Kg/dia de dieta). Se não houvesse esta possibilidade a via parenteral era indicada.

A dose de ataque era de 20mg/Kg/dose e a manutenção de 5 a 10mg/Kg/dia 1 vez ao dia. O nível sérico de cafeína era realizado após 5 dias em caso de manutenção de apnéias após o uso de dose de manutenção de 10mg/kg/dia ou se

houvesse suspeita de sintomas relacionados a intoxicação (taquicardia por exemplo)

RNPT: recém-nascido pré-termo; VNI: ventilação não invasiva; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; PEEP: NAVA-SNIPPV: ventilação com ajuste neural - ventilação com pressão positiva intermitente sincronizada nasal); NCPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas nasal; IG: idade gestacional (em semanas).

Figura 5. Estratégia ventilatória realizada pela equipe

2.8 Análise estatística e cálculo amostral

Os RN foram analisados por análise de intenção de tratar.

As comparações entre as variáveis contínuas foram realizadas através de teste *t* de Student. O teste de *Kruskal-Wallis* foi utilizado para dados não paramétricos. As variáveis categóricas foram comparadas através do teste do Qui-Quadrado ou do teste exato de *Fisher*, conforme o mais adequado. O nível de significância adotado foi de 0,05.

A amostra calculada para se detectar, com um poder de teste de 0,8, um nível de significância de 0,05 e uma diferença nas taxas de falha de NCPAP da ordem de 50% (Grupo NCPAP) e 25% (Grupo NAVA-SNIPPV)⁽²⁹⁾ foi de 58 RN.

2.9 Aspectos éticos

Todos os pacientes que foram candidatos a serem incluídos neste estudo tiveram seus termos assinados, guardados e o esclarecimento de que em qualquer momento do estudo poderiam deixar de participar, sem nenhum dano ao seu tratamento.

Todos os dados dos pacientes coletados durante todo o trabalho foram mantidos em sigilo.

3 RESULTADOS

Um total de 210 RN foram elegíveis para o estudo, destes, 84 foram incluídos, 42 no Grupo NAVA-SNIPPV e 42 no Grupo NCPAP, dos quais 3 pacientes foram excluídos (Figura 6). Foram analisados até o final do estudo 81 RN. Os motivos das não inclusões estão explicitados na figura 6, entre eles, 57 foram classificados como “outros motivos”, que foram: indisponibilidade do aparelho NAVA (43), esquecimento por parte da equipe (8), transferências (6). Os motivos das exclusões dos 3 RN foram quebra de protocolo por parte da equipe assistencial.

Houveram duas recusas em Pernambuco por parte dos pais ou responsáveis em participar do estudo, mas não ocorreram desistências durante o período do estudo.

As principais características demográficas de ambos os grupos estão descritas na tabela 1. Não foram observadas diferenças entre os grupos de estudo em todas as variáveis analisadas. Embora o Grupo NCPAP tenha apresentado maior proporção de RN do sexo masculino e de gestação gemelar, as diferenças não foram significantes.

O tempo médio de instalação da VNI foi de: 25,02min para o Grupo NCPAP e 59,45min para o Grupo NAVA-SNIPPV. Do total de 81RN, 45 (55,6%) necessitou de ventilação por pressão positiva com reanimador e peça em T em sala de parto e destes, 30 (66,6%) necessitaram de NCPAP na sequência para serem transferidos para a UTI Neonatal e 15 (33,3%) não necessitaram de NCPAP em sala de parto. Somente 4 RN (4,93%) utilizaram somente oxigênio na reanimação neonatal e iniciaram a VNI somente na UTI Neonatal.

Em relação ao desfecho principal, contrariamente à nossa hipótese, o Grupo NAVA-SNIPPV não apresentou menor incidência de falha em comparação ao Grupo NCPAP. As características dos 11 RN que falharam foram: peso médio ao nascimento: 949,09g, IG: 27,6 semanas, 72,2% fizeram uso do corticoide antenatal, 54,54% eram do sexo masculino, Mediana do Apgar do 5º minuto: 9.

Entre os RN que falharam, somente 1 RN não recebeu MIST e foi intubado por apneia, o restante foi intubado porque atingiu os critérios pré-determinados de intubação (FiO_2 : 40% e PEEP : 7,0cmH₂O), mesmo após receberem 1 dose de surfactante por técnica minimamente invasiva. A média de tempo para a

intubação foi de 23,61 horas e a média de tempo para receber o surfactante por técnica minimamente invasiva foi de: 12,64 horas.

NAVA-SNIPPV: ventilação com ajuste neural - ventilação com pressão positiva intermitente sincronizada nasal; NCPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas nasal; RNPT: recém-nascido pré-termo; RN: recém-nascido.

Figura 6. Desenho do estudo

Tabela 1. Principais características demográficas da população do estudo

	NAVA-SNIPPV (n=39)	NCPAP (n=42)	Valor-p
Peso nascimento (g)	1093±274	1148±245	0,384
Idade gestacional (sem)	29,6±2,6	29,8±2,1	0,721
Sexo masculino n(%)	9(37,5)	18(66,7)	0,072
Apgar 1º min.	7,3±0,95	7,2±1,5	0,841
Apgar 5º min.	8,9±0,8	9,0±0,8	0,502
SNAPPE II	17,9±14,7	16,9±13,3	0,956
Parto cesáreo n(%)	36(92,3)	38(90,5)	1,000
Corticóide antenatal n(%)	28(71,8)	36(85,7)	0,206
Gemelaridade n(%)	12(30,8)	22(52,4)	0,081
Bolsa rota n(%)	12(31,6)	12(26,8)	0,829

NAVA-SNIPPV: ventilação com ajuste neural - ventilação com pressão positiva intermitente sincronizada nasal; NCPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas nasal; SNAPPE II: *Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II*. Valores descritos em média±desvio-padrão ou n(%).

No restante do grupo, também não foram observadas diferenças em relação ao momento da intubação, à necessidade de tratamento com surfactante exógeno, ao tempo total de VNI e de ventilação mecânica (Tabela 2).

Apenas 1 RN nascido no grupo NCPAP não recebeu surfactante não invasivo e recebeu surfactante invasivo após intubação.

Tabela 2. Descrição do desfecho principal e dos desfechos secundários em ambos grupos de estudo

	NAVA-SNIPPV (n=39)	NCPAP (n=42)	Valor-p
Falha da VNI n(%)	5(12,8)	6(14,3)	0,895
Momento intubação (h)	8,6±15,8	10,0±16,2	1,000
MIST n(%)	10(25,6)	9(21,4)	0,844
Tempo de VMI (h)	24,2±21,5	119,3±48,0	0,200
Tempo de VNI (h)	116±115	152±203	0,967

Os resultados são descritos em média±desvio-padrão ou n(%). NAVA -SNIPPV: ventilação com ajuste neural (Ventilação com pressão positiva intermitente sincronizada nasal); NCPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas nasal; MIST: administração de surfactante por técnica minimamente invasiva; VMI: ventilação mecânica; VNI: ventilação não-invasiva.

Em relação aos demais desfechos estudados, não foram observadas diferenças em relação à frequência de uso de cafeína e em relação às principais complicações associadas à prematuridade.

Pneumotórax foi diagnosticado somente em dois pacientes no Grupo NAVA-SNIPPV e apenas um no grupo NCPAP, mostrando baixa incidência em relação à descrita pela literatura.

Embora sem uma diferença significativa, foram observados quatro óbitos no Grupo NAVA-SNIPPV e apenas um no grupo NCPAP, todos os óbitos ocorreram no mesmo hospital e as causas de óbito foram relacionadas a processos infecciosos tardios na evolução (sepse tardia), não sendo relacionados à assistência ventilatória inicial (Tabela 3).

Tabela 3. Análise das principais complicações da prematuridade e da mortalidade em ambos grupos de estudo

Complicações da prematuridade e mortalidade	NAVA-SNIPPV (n=39) n(%)	NCPAP (n=42) n(%)	Valor-p
Uso de cafeína	30(83,3)	37(92,5)	0,294
Pneumotórax	2(5,3)	1(2,4)	0,606
Persistência do canal arterial	9(37,5)	11(47,8)	0,674
Displasia broncopulmonar	0(0,0)	2(6,3)	0,492
Hemorragia intracraniana de qualquer grau	7(28,0)	6(22,2)	0,873
Hemorragia intracraniana graus III e IV	0(0,0)	1(3,7)	1,000
Óbito	4(10,3)	1(2,4)	0,191

NAVA-SNIPPV: ventilação com ajuste neural (Ventilação com pressão positiva intermitente sincronizada nasal); NCPAP: Pressão positiva contínua nas vias aéreas nasal; DBP: displasia broncopulmonar; HIC: hemorragia intracraniana. Os resultados são descritos em n(%).

4 DISCUSSÃO

O uso da SNIPPV com NAVA em RN com peso ≤ 1500 g com insuficiência respiratória tratados com suporte ventilatório não invasivo não foi superior ao NCPAP tradicional sobre o sucesso da ventilação e a necessidade de intubação endotraqueal nas primeiras 72 horas de vida. Pelo nosso conhecimento este é o estudo com o maior número de RNPT com peso < 1500 g avaliados sob VNI utilizando NAVA como estratégia ventilatória inicial.

Por se tratar de uma estratégia ventilatória relativamente recente, existem poucos relatos na literatura com a utilização de NAVA como abordagem ventilatória inicial em RNPT de muito baixo peso. No único estudo clínico multicêntrico e randomizado utilizando SNIPPV com NAVA publicado até esta data, 15 prematuros com IG inferior a 32 semanas foram consecutivamente ventilados por dois períodos de 15 minutos, comparando SNIPPV com NAVA com VNI utilizando pressão de suporte, após a extubação. Foram analisados os dados coletados nos últimos 5 minutos em cada modo ventilatório, escolhidos de forma randômica. O modo NAVA resultou em melhor sincronia paciente-ventilador, menor tempo para disparo da ventilação, menor pico de pressão inspiratória e menor sobrecarga diafragmática.⁽⁷⁵⁾

O uso de SNIPPV com NAVA também foi estudado em 7 RN com peso médio de 936g (676-1266g) e IG média de 26 semanas (25-29 semanas) após extubação. Inicialmente, durante a ventilação convencional, os RN estavam sendo ventilados por pressão de suporte (com dados coletados por 60 minutos), sendo modificado para NAVA (com dados coletados por 20 minutos) e então extubados para SNIPPV com NAVA, com dados coletados por 20 minutos. Foi encontrado que NAVA permitia adequada sincronização com o esforço respiratório do RN tanto intubado como extubado com SNIPPV com ajuste neural, sendo a sincronização superior à encontrada com pressão de suporte,⁽⁷¹⁾ porém estes dois estudos não avaliaram a falha da ventilação não-invasiva (SNIPPV) e a necessidade de intubação.

Nossos resultados foram semelhantes a um estudo onde 44 RNPT de muito baixo peso com diagnóstico de SDR foram tratados com ventilação mandatória intermitente nasal e comparados a 54 controles submetidos à NCPAP tradicional, não havendo diferença em relação à necessidade de ventilação nas primeiras 48 horas após o nascimento, embora a duração da assistência ventilatória

não invasiva e o tempo de uso de oxigênio tenham sido menor no grupo ventilação mandatória intermitente nasal.⁽⁸³⁾ Este estudo encontrou resultados de falha do NCPAP e ventilação mandatória intermitente nasal (1,9 *versus* 4,5%), com OR 0,21 (95% CI: 0,02-2,66); $p=0,23$, bem abaixo de outros estudos realizados anteriormente. Diferentemente do nosso estudo, os autores utilizaram NIPPV de modo não sincronizado e como critério de falha do NCPAP a necessidade de $FiO_2 \geq 70\%$ para manter a SpO_2 alvo (88-92%), além de realizarem a técnica INSURE até três vezes caso houvesse necessidade, sem que fosse caracterizado como falha do NCPAP. Enquanto que no nosso estudo, um dos critérios para intubação era a necessidade de $FiO_2 \geq 40\%$, e caso houvesse necessidade de retratamento com surfactante após a primeira dose, os RN já eram intubados, caracterizando a falha da VNI.

Também de forma semelhante aos nossos resultados, em 2013 Kirpalani et al.⁽⁵³⁾ realizaram um estudo multicêntrico que incluiu 1009 RN com peso menor que 1000g e compararam as modalidades NIPPV e NCPAP em relação ao desenvolvimento de DBP e óbito. Este estudo não apresentou diferença entre as modalidades nos desfechos apresentados, bem como na necessidade de intubação entre os dois grupos. Em análise secundária, os autores observaram que na comparação do modo NIPPV sincronizado ou não sincronizado, também não foram observadas diferenças nos desfechos analisados.

Outro ensaio clínico randomizado recente que comparou o NIPPV *versus* NCPAP (*Bubble* CPAP) incluindo 70 RN com peso $\leq 1500g$ com diagnóstico de SDR, mostrou que não houve diferença entre os grupos em relação à necessidade de intubação, DBP, tempo de uso de oxigênio, entre outros.⁽⁸⁴⁾

Por outro lado, de modo contrário aos nossos resultados, uma meta-análise⁽³⁷⁾ que analisou 3 estudos comparando as modalidades NCPAP e NIPPV, mostrou que em prematuros com diagnóstico de SDR, o uso de NIPPV diminuiu a necessidade de VMI nas primeiras 72 horas de vida, quando comparado ao CPAP tradicional. Porém, um dos estudos desta meta-análise, realizado por Kugelman et al.⁽²⁹⁾ não fizeram uso da técnica de surfactante minimamente invasiva como rotina. Além disso, há também a taxa de uso de cafeína em nosso estudo (87,5%) foi bem maior do que a relatada por Kugelman et al.⁽²⁹⁾ (62,5%) e a taxa de falha do uso da VNI era bem maior que a observada em nossos resultados (NCPAP *versus* NIPPV: 49 *versus* 25%, e 14,3 *versus* 12,8% respectivamente). Além disso, na análise de subgrupo com peso $\leq 1500g$, a falha não foi significativa entre os grupos estudados.

Os outros dois estudos desta metanálise utilizaram a técnica INSURE, sendo que um deles demonstrou superioridade do NIPPV em relação ao NCPAP,⁽⁴¹⁾ e o outro estudo, realizado por Menezes et al.⁽³⁶⁾ que incluiu a maior amostragem (200 RN com SDR e IG entre 26-33 ⁶/₇semanas) também não demonstrou superioridade de uma modalidade em relação à outra em relação à necessidade de VMI em 72 horas. No entanto, de modo semelhante aos nossos resultados, como resultado final desta metanálise observou-se que entre os RN que receberam surfactante não houve diferença entre os modos NIPPV e NCPAP.

Outro estudo no qual se observou diferença em relação à falha do uso da VNI entre as modalidades NIPPV e o NCPAP foi o de Shi et al. em 2014.⁽³⁹⁾ Os autores estudaram 179 RN de termo e prematuros com diagnóstico de SDR, a IG e o peso de nascimento médios do grupo todo foi de: 34 semanas e $\pm 2400g$ respectivamente, o desfecho primário foi a necessidade de intubação em qualquer momento da internação. Neste estudo foi observada uma diferença de falha da VNI de 11,4 *versus* 20,9%, com $p < 0,05$. Quando foi feita a sub-análise, apenas o grupo pré-termo obteve diferença significativa em relação à necessidade de intubação 9,9% *versus* 19,2% (com $p < 0,05$).

Após este estudo, outras duas metanálises foram realizadas comparando o NIPPV *versus* NCPAP como estratégia ventilatória inicial na tentativa de diminuir a necessidade de VMI. Uma atualização da metanálise citada acima foi realizada por Li em 2015,⁽³⁸⁾ com o acréscimo de mais 3 estudos, os autores observaram que o NIPPV diminuía a necessidade de intubação no grupo como um todo, especialmente no grupo que recebeu surfactante previamente à intubação, porém nos grupos de RN com peso de nascimento $< 1500g$ e IG ≤ 30 semanas e > 30 semanas e $> 1500g$, não foi possível encontrar essa diferença.⁽³⁸⁾

Finalmente em 2016, foi publicada uma metanálise realizada por Lemyre et al.⁽⁴⁷⁾ com a inclusão de 9 estudos, também com o objetivo de observar os efeitos do uso do NIPPV *versus* NCPAP no tratamento primário do desconforto respiratório precoce.⁽⁴⁷⁾ Esta revisão selecionou estudos que incluíam RNPT ≤ 37 semanas de gestação. Em relação ao desfecho de necessidade de intubação, a qualidade de evidência foi moderada. Foram incluídas no estudo os RN com menos de 6 horas de vida, com NIPPV sincronizado ou não, que receberam ou não surfactante, e que foram ou não intubados previamente à randomização. Como resultados, esta metanálise demonstrou superioridade do NIPPV (RR 0,78, 95% IC 0,64 a 0,94; RD -

0,07, 95% IC 0,12 a -0,02), com 17 RN (95% IC 8 a 50) necessitando serem tratados com NIPPV para prevenir uma falha respiratória. Os autores não encontraram influência do uso de surfactante exógeno nos resultados. O mesmo ocorreu quando foi utilizado aparelho sincronizado ou com dois níveis de pressão (BILEVEL).

Alguns fatores podem ter contribuído para que uma eventual diferença entre as duas estratégias ventilatórias pudessem ter sido mascaradas no nosso estudo. O sucesso do tratamento com NCPAP tradicional foi maior do que o inicialmente esperado. Com base nos nossos dados históricos, entre os anos de 2010 e 2013 quando iniciamos nosso estudo, a taxa de falha do NCPAP entre RNPT com peso ≤ 1500 g foi de $53,6 \pm 2,2\%$, semelhantemente aos dados da Rede *Vermont Oxford* (*Vermont Oxford Network*) que era de $60,2 \pm 2,0\%$. Sendo assim, no cálculo amostral inicialmente se previu uma falha no Grupo NCPAP da ordem de 50%, no entanto a falha observada foi de apenas 14,3%, o que reduziu o poder do teste na análise desta variável para 0,049, muito abaixo do inicialmente previsto. O uso do NCPAP em nossos hospitais é adaptado de forma precoce, já no centro obstétrico, o que pode estar contribuindo para o aumento do sucesso do NCPAP. Também é razoável supor que o tratamento com surfactante exógeno com a técnica minimamente invasiva (sem intubação) por ocasião da primeira dose, tenha aumentado a taxa de sucesso em ambos os grupos de estudo, minimizado a possibilidade de identificar possíveis diferenças entre os grupos com a casuística inicialmente planejada. É importante salientar que esta técnica não era utilizada de rotina no período de 2010 a 2013, utilizado como base para o cálculo amostral.

A porcentagem de RN que utilizaram surfactante previamente à intubação (MIST) no nosso trabalho foi em torno de 21-25%, bem menor que a encontrada nos estudos semelhantes, (38-75%),^(39,85) o que mostra que talvez esses RN não possuíam uma condição pulmonar tão grave, isso também explicaria o porquê das taxas de falha da VNI tão baixas neste estudo em relação à literatura e a nossos dados prévios, o que poderia também justificar o motivo de não observarmos uma diferença significativa entre os grupos. O uso do surfactante por técnica minimamente invasiva ainda não é adotado como rotina em muitas UTIN, portanto os resultados deste estudo não necessariamente se aplicam aos serviços que utilizam surfactante apenas pela técnica tradicional que prevê a intubação na primeira dose de surfactante, além disso, também não utilizamos surfactante de maneira profilática, o que poderia aumentar ainda mais seu uso e talvez de forma desnecessária.

Por outro lado, alguns estudos indicam que o uso de surfactante associado ao uso do NIPPV pode ter uma ação sinérgica, otimizando os efeitos de recrutamento do NIPPV e melhorando a distribuição da surfactante no pulmão, o que poderia diminuir a necessidade da intubação.⁽³⁸⁾ Em contrapartida, alguns estudos falharam em mostrar diferença entre o uso do NIPPV e o NCPAP quando há uso de surfactante prévio.⁽³⁷⁾ Isso provavelmente possa ser explicado porque o uso da surfactante talvez já melhore a condição pulmonar de tal forma que não permita observar os benefícios do NIPPV em relação ao uso do NCPAP.

Em nosso estudo, o uso do surfactante não invasivo somente foi utilizado como técnica de resgate, não de forma profilática, como citado acima, e foi utilizado com baixa frequência. Por outro lado, a menor necessidade do uso do surfactante talvez possa ser considerada um dos indicativos dos efeitos benéficos do NIPPV, pois a modalidade recrutaria o pulmão fazendo com que a ventilação pulmonar melhorasse e houvesse menor necessidade de receber a medicação. Este foi um achado do estudo de Oncel,⁽⁸⁵⁾ em que o grupo NIPPV recebeu menos surfactante exógeno utilizando a técnica MIST quando comparado ao NCPAP (38 *versus* 60%, $p=0,002$). No nosso estudo, a porcentagem de tratamento com surfactante exógeno através da técnica MIST foi maior no grupo NAVA-SNIPPV, porém sem diferenças em relação ao NCPAP. Também deve ser salientado que nos estudos citados anteriormente a taxa de uso de surfactante no grupo controle (NCPAP) (60-75%), foi muito superior à observada neste estudo (21%).

Duman et al. 2014 estudaram 59 RNPT com IG ao nascimento entre 24-31 e seis dias. O autor comparou o uso do NIPPV com o uso do NIPPV associado ao tratamento precoce com surfactante exógeno demonstrando que o segundo grupo falhou muito menos, com menor necessidade de intubação e uso de VMI até 72 horas de vida, quando comparado com o NIPPV somente (37,9 e 66,7% respectivamente, $p<0,05$). Neste estudo o autor utilizou como critério de falha da VNI a necessidade de FiO_2 de 45%. A técnica utilizada para administração do surfactante foi o INSURE. A incidência de DBP e óbito foram semelhantes entre os grupos. De modo diferente ao encontrado nos nossos resultados, no estudo de Duman et al. as taxas de falha do NIPPV foram bem maiores, mesmo no grupo NCPAP, mas mesmo assim evidenciam o efeito do tratamento com surfactante na melhora do sucesso com CPAP, o que pode ter ocorrido também no nosso estudo.⁽⁸⁶⁾

Outra hipótese que pode explicar a ausência de benefício do grupo NAVA-SNIPPV no nosso estudo em relação ao desfecho primário é a escolha do ajuste do nível NAVA para um pico de pressão inspiratória de $15 \pm 5 \text{ cmH}_2\text{O}$. Este valor pode ter sido insuficiente para otimizar esta estratégia ventilatória, uma vez que esta pressão não é integralmente transmitida para a via respiratória distal na forma não invasiva. No entanto, esta escolha foi inicialmente feita embasada em estudos prévios que utilizaram valores semelhantes de PIP ($15\text{-}20 \text{ cmH}_2\text{O}$)^(29,31,36,41) e também para aumentar a segurança dos RN em relação à possibilidade de ocorrência de barotrauma, que não foi observado neste estudo. Teoricamente é possível que a utilização de níveis pressóricos acima de $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ pudessem ter aumentada a eficácia do uso de SNIPPV em relação à necessidade de intubação nas primeiras 72 horas de vida.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser discutidas. Pelo desenho do estudo não foram incluídos apenas os RNPT com peso $<1500 \text{ g}$ com diagnóstico de SDR, mas sim todos os que necessitaram de VNI como estratégia ventilatória inicial. Esta opção foi baseada na pergunta inicial do estudo, o impacto da SNIPPV com a NAVA sobre a necessidade de intubação endotraqueal, quando comparado ao tratamento com NCPAP tradicional em RNPT muito baixo peso, no entanto é possível que o benefício desta estratégia ventilatória se faça evidente apenas nos RN de muito baixo peso com diagnóstico de SDR, em vista da maior gravidade da insuficiência respiratória observada nestes últimos.

Finalmente é importante salientar que nossos resultados confirmam a segurança da estratégia de SNIPPV com NAVA, como demonstrado pelas taxas semelhantes de persistência do canal arterial (PCA), HIC e HIC graus III e IV assim como pela mortalidade em ambos grupos de estudo.

5 CONCLUSÕES

Em recém-nascidos prematuros com insuficiência respiratória o uso de NAVA-SNIPPV como estratégia ventilatória inicial, quando comparado ao NCPAP tradicional:

1. Não foi superior sobre a necessidade de intubação endotraqueal nas primeiras 72 horas de vida;
2. Não foi superior em relação à necessidade do uso de surfactante não invasivo;
3. Não reduziu o tempo de uso da VMI;
4. Não reduziu o tempo de uso da VNI;
5. Não aumentou nem reduziu a incidência das principais complicações relacionadas à prematuridade (displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial, hemorragia intracraniana e pneumotórax) ou a mortalidade.

6 ANEXOS

Anexo 1. Parecer Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Impacto da ventilação mandatória intermitente nasal sincronizada por assistência ventilatória com ajuste neural (NAVA) em prematuros com insuficiência respiratória

Pesquisador: Celso Moura Rebello

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 19825213.4.0000.0071

Instituição Proponente: Hospital Israelita Albert Einstein-SP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 464.901

Data da Relatoria: 19/11/2013

Apresentação do Projeto:

O CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas) nasal tem sido utilizado como uma ferramenta importante no tratamento da insuficiência respiratória do recém-nascido (RN). Esta técnica de ventilação não-invasiva, é comumente empregada em unidades de terapia intensiva neonatais com intuito de diminuir a utilização da ventilação invasiva e os riscos a ela associados. O projeto apresenta a hipótese de que a SNIPPV (Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation) ajustada neurologicamente pelo paciente utilizada como estratégia ventilatória inicial para o tratamento da insuficiência respiratória do RN prematuro resultaria em maior sucesso de tratamento em relação ao CPAP tradicional. Este projeto de pesquisa tem como objetivo avaliar, em recém-nascidos pré-termo com insuficiência respiratória tratados com suporte ventilatório não invasivo, o impacto da SNIPPV com ajuste neural (NAVA) sobre o sucesso da ventilação e a necessidade de intubação endotraqueal, quando comparado ao tratamento com CPAP tradicional. Será realizado um estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto, onde serão constituídos dois grupos de estudo de acordo com o tipo de assistência ventilatória não invasiva do RN: Grupo SNIPPV (ventilação por pressão positiva intermitente nasal sincronizada) e Grupo CPAP (ventilação por pressão positiva contínua em vias aéreas).

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

**HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP**

Continuação do Parecer: 484.901

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar, em recém-nascidos pré-termo com insuficiência respiratória tratados com suporte ventilatório não invasivo, o impacto da SNIPPV com ajuste neural (NAVA) sobre o sucesso da ventilação e a necessidade de intubação endotraqueal, quando comparado ao tratamento com CPAP tradicional. Será realizado um estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto, na UTI Neonatal do Hospital Israelita Albert Einstein. Serão constituídos dois grupos de estudo de acordo com o tipo de assistência ventilatória não invasiva do RN: Grupo SNIPPV (ventilação por pressão positiva intermitente nasal sincronizada) e Grupo CPAP (ventilação por pressão positiva contínua em vias aéreas). A formação dos grupos de estudo será feita por randomização através de envelopes opacos contendo em seu interior o tipo de tratamento a ser utilizado. Os envelopes serão abertos no momento do início do tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos na passagem do cateter esofágico (do estudo ou o comum) é extremamente baixo, sendo raríssimos os casos de perfuração do estômago relacionado com a sua passagem e/ou permanência.

Benefícios:

A sincronização da ventilação intermitente nasal (não invasiva) poderá reduzir a necessidade de ventilação mecânica invasiva em prematuros em tratamento com CPAP nasal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo de pesquisa apresentado atende as normas e resoluções vigentes (Res. CNS 466/12 e Complementares) e apresenta todos documentos necessários para aprovação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE está redigido em linguagem clara e acessível, utilizando-se das estratégias mais apropriadas à cultura, faixa etária, condição socioeconômica e autonomia dos convidados a participar da pesquisa.

Recomendações:

De acordo com a Res. CNS 466/12, o pesquisador deve apresentar ao CEP/Einstein os relatórios semestrais e o relatório final (através da Plataforma Brasil, ícone Notificação).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Documentação Aprovada:

-Protocolo de Pesquisa encaminhado ao CEP/Einstein em 03/09/2013;

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

ALBERT EINSTEIN
INSTITUTO ISRAELITA DE
ENSINO E PESQUISA

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

Continuação do Parecer: 484.901

-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2 de 24/10/2013.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

DOCUMENTAÇÃO ANALISADA E APROVADA PELO CEP DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN EM REUNIÃO REALIZADA EM 19/11/2013.

SAO PAULO, 22 de Novembro de 2013

Assinador por:

Fabio Pires de Souza Santos
(Coordenador)

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

Anexo 2. Folha de Coleta de Dados

São Paulo () Recife ()

GRUPO: () SNIPPV-NAVA () NCPAP

Dia de início: ____/____/____ Horário: _____:

Sexo: () M () F

Nome do RN: _____

Prontuário: _____ Passagem: _____

Peso de nascimento: _____ Parto: () cesárea () normal

Apgar: _____

Uso de corticóide materno: _____ Quando: _____

SNAPPE II: _____ IG: _____ BR: _____

Quanto tempo: _____

Gemelar: () sim () não, Reanimação em sala de parto: () VPP () CPAP

Risco infeccioso: _____

Tempo de vida em que foi instalado CPAP: _____

Sonda número: _____ Fixação número: _____

Desfechos:

Uso de surfactante não invasivo: () sim () não Tempo de vida: _____

Fez MIST? () sim () não Tempo de vida: _____

Necessidade de intubação: () sim () não Tempo de vida: _____

Parâmetros do CPAP antes da intubação:

PEEP: _____ FIO₂: _____ Nível NAVA: _____

Apneias: () sim () não, Pneumotórax: () sim () não

Necessidade de drenar? () sim () não PCA: () sim () não

Tempo total de uso de VM: _____

Tempo total de uso de CPAP: _____

Tempo total de uso de oxigênio: _____

Tempo de internação UTI: _____

Tempo de internação hospitalar: _____

DBP (36 sem): () sim () não, Óbito: () sim () não

Data de início: ____/____/____ Horário instalação:_____

[illegible]

Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**ANEXO 1**

Etiqueta

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu (sua) filho (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que está sendo desenvolvida na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Israelita Albert Einstein, e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein.

O Hospital Israelita Albert Einstein é um centro de excelência na prática médica do país, sendo também responsável por pesquisas de ponta com o objetivo de melhorar ainda mais a qualidade do atendimento médico aqui realizado. Será conduzido pela Equipe Médica e de Fisioterapia, tendo como pesquisador responsável o Dr. Celso Moura Rebello, telefone nº. 2151-2738, e-mail: celsomr@einstein.br. Se tiver alguma dúvida em relação a este estudo ou aos seus direitos enquanto participante, por favor entre em contato com o pesquisador responsável ou a coordenação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein.

A proposta da pesquisa é avaliar duas técnicas de administração de CPAP nasal em recém-nascidos que estejam com dificuldade de respirar e necessitem usar a ventilação não-invasiva: o método tradicional (sem ciclagem e sem sincronização) e o método do CPAP ciclado com sincronização respiratória, que é explicado com detalhes abaixo.

Após o consentimento, será realizada a coleta dos parâmetros ventilatórios para posterior análise e comparação entre dois tipos de ventilação mecânica não-invasiva (CPAP): o método tradicional (CPAP Nasal) e o método do CPAP ciclado com sincronização respiratória que utiliza o próprio controle cerebral da respiração do recém-nascido para o ajuste das pressões do ventilador. Neste método, o estímulo para respirar desencadeado pelo próprio bebê é percebido através de um cateter esofágico (utilizado para alimentação) adaptado com sensores elétricos que captam os sinais elétricos que se dirigem ao músculo diafragma (principal responsável pela respiração). O sinal é transmitido para o aparelho de ventilação que passa a ajudar na respiração em sincronia com o recém-nascido.

A passagem de cateter esofágico é rotina no atendimento de prematuros. Se ele estiver participando do projeto, será utilizado o cateter específico com sensores conforme descrito acima que terá as funções de alimentação e percepção dos movimentos respiratórios e, se não estiver participando, será o cateter comum utilizado apenas para alimentação. Isso significa que a participação dele no projeto não o submeterá a novos procedimentos ou novos riscos.

Os riscos na passagem do cateter esofágico (do estudo ou o comum) é extremamente baixo, sendo raríssimos os casos de perfuração do estômago relacionado com a sua passagem e/ou permanência.

Os dados obtidos serão sigilosos e o nome dos pacientes não serão divulgados.

A participação no estudo é totalmente voluntária, não gera custo algum e você não será remunerado por autorizar o bebê a participar do estudo.

Você pode não autorizar a participação do bebê no estudo sem nenhum tipo de prejuízo ao tratamento realizado de rotina (CPAP nasal sem sincronização). Se você autorizar a participação no estudo e posteriormente mudar de idéia, isto será realizado também sem nenhum tipo de prejuízo em relação ao tratamento realizado de rotina.

Você pode esclarecer suas dúvidas sobre quaisquer aspectos deste estudo com os médicos ou fisioterapeutas participantes da pesquisa. Sua assinatura neste termo de consentimento, após ter lido a informação descrita acima, indica que você concorda na utilização dos resultados desta pesquisa para divulgação em revistas especializadas em medicina e apresentação em aulas e congressos médicos.

Nome da pessoa que conduziu discussão: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Data e hora: ____/____/____ ____:____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____

Data e hora: ____/____/____ ____:____

Anexo 4. Submissão do artigo científico

Archives of Disease in Childhood

Archives of Disease in Childhood - Manuscript ID archdischild-2017-313231

19 de abril de 2017 18:09

[Detalhes](#)

Para: Ana Cristina Zanon Yagui Okada, Jucille, GUILHERME.SANTANNA@MCGILL.CA, Bianca Agostini Zolio, llullucca@gmail.com e mais 2

19-Apr-2017

Dear Ms. Yagui,

Your manuscript entitled "Continuous positive airway pressure or non-invasive neurally adjusted ventilatory assist for preterm infants with respiratory distress after birth: a randomized controlled trial" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Archives of Disease in Childhood.

Your manuscript ID is archdischild-2017-313231.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/adc> and edit your user information as appropriate.

Please check that all author names are correctly entered as this will be the name displayed in any PubMed search.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/adc>.

Any individuals listed as co-authors on this manuscript are copied into this submission confirmation email. If you believe that you have received this email in error, please contact the Editorial Office.

Thank you for submitting your manuscript to Archives of Disease in Childhood.

Kind regards,

Joyce Salazar

Archives of Disease in Childhood Editorial Office

P.s. What did you think of the article submission process?

At BMJ, we constantly strive to improve our services for authors and value your feedback. We'd really like to hear your opinions as part of our on-going efforts, and we'd be grateful if could take a few minutes to fill out our short survey. Your responses will, of course, remain confidential and you won't be identified in any results.

Please click on this link to access the survey: https://bmj.az1.qualtrics.com/SE/?SID=SV_6rNsVdbXkXH2WmV

We are constantly trying to find ways of improving our peer review system and continually monitor processes and methods by including article submissions and reviewers' reports in our research. If you do not wish your paper or review entered into a our peer review research programme, please let us know by emailing papersadmin@bmj.com as soon as possible.

7 REFERÊNCIAS

1. Celik M, Bulbul A, Uslu S, Dursun M, Guran O, Kiray Bas E, et al. A comparison of the effects of invasive mechanic ventilation/surfactant therapy and non-invasive nasal-continuous positive airway pressure in preterm newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;1–7. [Epub ahead of print].
2. Suguihara C, Lessa AC. [Strategies to minimize lung injury in extremely low birth weight infants]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Suppl):S69–78. Portuguese.
3. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol*. 2002;7(5):353–60.
4. Ali N, Claire N, Alegria X, D'Ugard C, Organero R, Bancalari E. Effects of non-invasive pressure support ventilation (NI-PSV) on ventilation and respiratory effort in very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(8):704–10.
5. DiBlasi RM. Neonatal noninvasive ventilation techniques: do we really need to intubate? *Respir Care*. 2011;56(9):1273–94.
6. Gupta S, Donn SM. Continuous positive airway pressure: physiology and comparison of devices. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(3):204–11.
7. Popova AP. Mechanisms of bronchopulmonary dysplasia. *J Cell Commun Signal*. 2013;7(2):119–27.
8. Jobe AH. Mechanisms of lung injury and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol*. 2016;33(11):1076–8.
9. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*. 1987;79(1):26–30.
10. 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*. 2016;316(6):611–24.
11. Carvalho CG, Silveira RC, Procianoy RS. [Ventilator-induced lung injury in preterm infants]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):319–26. Portuguese.
12. Schmölzer GM, Te Pas AB, Davis PG, Morley CJ. Reducing lung injury during neonatal resuscitation of preterm infants. *J Pediatr*. 2008;153(6):741–5.
13. Auten RL, Vozzelli M, Clark RH. Volutrauma. What is it, and how do we avoid it? *Clin Perinatol*. 2001;28(3):505–15.
14. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr*. 2001;139(4):478–86.
15. Schreiber MD, Marks JD. Noninvasive ventilation in the premature newborn— is less always more? *N Engl J Med*. 2017;377(4):386–8.
16. Wright CJ, Polin RA, Kirpalani H. Continuous positive airway pressure to prevent neonatal lung injury: how did we get here, and how do we improve? *J Pediatr*. 2016;173:17–24.e2.

17. Sahni R, Schiaratura M, Polin RA. Strategies for the prevention of continuous positive airway pressure failure. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(3):196–203.
18. Göpel W, Kribs A, Härtel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, et al.; German Neonatal Network (GNN). Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr.* 2015 Mar;104(3):241–6.
19. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al.; NINSAPP Trial Investigators. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169(8):723–30.
20. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. 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(1):F17–23.
21. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al.; CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010;125(6):e1402–9.
22. Bancalari E, Claure N. The evidence for non-invasive ventilation in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(2):F98–102.
23. Courtney SE, Barrington KJ. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation. *Clin Perinatol.* 2007;34(1):73–92, vi.
24. Morley CJ, Davis PG. Continuous positive airway pressure: scientific and clinical rationale. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(2):119–24.
25. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med.* 1971;284(24):1333–40.
26. Kattwinkel J, Fleming D, Cha CC, Fanaroff AA, Klaus MH. A device for administration of continuous positive airway pressure by the nasal route. *Pediatrics.* 1973;52(1):131–4.
27. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008;358(7):700–8.
28. Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(1):14–20.
29. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr.* 2007;150(5):521–6, 526.e1.
30. Bhandari V. Nasal intermittent positive pressure ventilation in the newborn: review of literature and evidence-based guidelines. *J Perinatol.* 2010 Aug;30(8):505–12. Review. Erratum in: *J Perinatol.* 2010 Dec;30(12):827.
31. Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: what do we know in 2007? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(5):F414–8.
32. Owen LS, Manley BJ. Nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants: Equipment, evidence, and synchronization. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(3):146–53.

33. Lista G, Castoldi F, Fontana P, Daniele I, Cavigioli F, Rossi S, et al. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomised control trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Mar;95(2):F85–9.
34. Barrington KJ, Bull D, Finer NN. Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2001;107(4):638–41.
35. Moretti C, Gizzi C, Papoff P, Lampariello S, Capoferri M, Calcagnini G, et al. Comparing the effects of nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation (nSIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) after extubation in very low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 1999;56(2-3):167–77.
36. Meneses J, Bhandari V, Alves JG, Herrmann D. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2011;127(2):300–7.
37. Meneses J, Bhandari V, Alves JG. Nasal intermittent positive-pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(4):372–6.
38. Li W, Long C, Zhangxue H, Jinning Z, Shifang T, Juan M, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a meta-analysis and up-date. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(4):402–9.
39. Shi Y, Tang S, Zhao J, Shen J. A prospective, randomized, controlled study of NIPPV versus nCPAP in preterm and term infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(7):673–8.
40. Ramanathan R, Sekar KC, Rasmussen M, Bhatia J, Soll RF. Nasal intermittent positive pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants <30 weeks' gestation: a randomized, controlled trial. *J Perinatol.* 2012;32(5):336–43. Erratum in: *J Perinatol.* 2012 May;32(5):395.
41. Sai Sunil Kishore M, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2009;98(9):1412–5.
42. Gizzi C, Papoff P, Giordano I, Massenzi L, Barbàra CS, Campelli M et al. Flow-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation for infants <32 weeks' gestation with respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:301818.
43. Santin R, Brodsky N, Bhandari V. A prospective observational pilot study of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) as a primary mode of ventilation in infants $\geq$ 28 weeks with respiratory distress syndrome (RDS). *J Perinatol.* 2004;24(8):487–93.
44. Wood FE, Gupta S, Tin W, Sinha S. Randomised controlled trial of synchronised intermittent positive airway pressure (SIPAP) versus continuous positive airway pressure (CPAP) as a primary mode of respiratory support in preterm infants with respiratory distress syndrome [abstract]. *Arch Dis Child.* 2013;98 Suppl 1:A78.
45. Ricotti A, Salvo V, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Barberi I, Lista G, et al. N-SIPPV versus bi-level N-CPAP for early treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(13):1346–51.

46. Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T, Milcarek B, Hart J, Lawrysh-Plunkett R, et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(9):875–81.
47. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD005384.
48. Miedema M, van der Burg PS, Beuger S, de Jongh FH, Frerichs I, van Kaam AH. Effect of nasal continuous and biphasic positive airway pressure on lung volume in preterm infants. *J Pediatr*. 2013;162(4):691–7.
49. Waitz M, Mense L, Kirpalani H, Lemyre B. Nasal intermittent positive pressure ventilation for preterm neonates: synchronized or not? *Clin Perinatol*. 2016;43(4):799–816.
50. Owen LS, Morley CJ, Dawson JA, Davis PG. Effects of non-synchronised nasal intermittent positive pressure ventilation on spontaneous breathing in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(6):F422–8.
51. Jasani B, Nanavati R, Kabra N, Rajdeo S, Bhandari V. Comparison of non-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as post-extubation respiratory support in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(10):1546–51.
52. Bisceglia M, Belcastro A, Poerio V, Raimondi F, Mesuraca L, Crugliano C, et al. A comparison of nasal intermittent versus continuous positive pressure delivery for the treatment of moderate respiratory syndrome in preterm infants. *Minerva Pediatr*. 2007;59(2):91–5.
53. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS; NIPPV Study Group. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;369(7):611–20.
54. Moreau-Bussière F, Samson N, St-Hilaire M, Reix P, Lafond JR, Nsegbe E, et al. Laryngeal response to nasal ventilation in nonsedated newborn lambs. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(6):2149–57.
55. Praud JP, Samson N, Moreau-Bussière F. Laryngeal function and nasal ventilatory support in the neonatal period. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S180–2.
56. Bhandari V, Finer NN, Ehrenkranz RA, Saha S, Das A, Walsh MC, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation and neonatal outcomes. *Pediatrics*. 2009;124(2):517–26.
57. Kulkarni A, Ehrenkranz RA, Bhandari V. Effect of introduction of synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation in a neonatal intensive care unit on bronchopulmonary dysplasia and growth in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2006;23(4):233–40.
58. Dumpa V, Katz K, Northrup V, Bhandari V. SNIPPV vs NIPPV: does synchronization matter? *J Perinatol*. 2012;32(6):438–42.
59. Salvo V, Lista G, Lupo E, Ricotti A, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, et al. Noninvasive ventilation strategies for early treatment of RDS in preterm infants: an RCT. *Pediatrics*. 2015;135(3):444–51.
60. Stein H, Beck J, Dunn M. Non-invasive ventilation with neurally adjusted ventilatory assist in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(3):154–61.

61. Gibu CK, Cheng PY, Ward RJ, Castro B, Heldt GP. Feasibility and physiological effects of noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. *Pediatr Res*. 2017;82(4):650–7.
62. Stein H, Firestone K, Rimensberger PC. Synchronized mechanical ventilation using electrical activity of the diaphragm in neonates. *Clin Perinatol*. 2012;39(3):525–42.
63. Stein H, Firestone K. Application of neurally adjusted ventilatory assist in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(1):60–9.
64. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med*. 1999;5(12):1433–6.
65. Firestone KS, Fisher S, Reddy S, White DB, Stein HM. Effect of changing NAVA levels on peak inspiratory pressures and electrical activity of the diaphragm in premature neonates. *J Perinatol*. 2015;35(8):612–6.
66. Beck J, Emeriaud G, Liu Y, Sinderby C. Neurally-adjusted ventilatory assist (NAVA) in children: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(8):874–83.
67. Schmidt M, Demoule A, Cracco C, Gharbi A, Fiamma MN, Straus C, et al. Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 2010;112(3):670–81.
68. Spieth PM, Carvalho AR, Pelosi P, Hoehn C, Meissner C, Kasper M, et al. Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(8):684–93.
69. Ducharme-Crevier L, Beck J, Essouri S, Juvet P, Emeriaud G. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) allows patient-ventilator synchrony during pediatric noninvasive ventilation: a crossover physiological study. *Crit Care*. 2015;19(1):44.
70. Beck J, Reilly M, Grasselli G, Mirabella L, Slutsky AS, Dunn MS, et al. Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2009;65(6):663–8.
71. Navalesi P, Costa R. New modes of mechanical ventilation: proportional assist ventilation, neurally adjusted ventilatory assist, and fractal ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(1):51–8.
72. Beck J, Campoccia F, Allo JC, Brander L, Brunet F, Slutsky AS, et al. Improved synchrony and respiratory unloading by neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in lung-injured rabbits. *Pediatr Res*. 2007;61(3):289–94.
73. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2008;34(11):2010–8.
74. Lee J, Kim HS, Jung YH, Shin SH, Choi CW, Kim EK, et al. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: a randomised phase II crossover trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(6):F507–13.
75. Breatnach C, Conlon NP, Stack M, Healy M, O'Hare BP. A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(1):7–11.
76. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1515–22.

77. Kondili E, Prinianakis G, Anastasaki M, Georgopoulos D. Acute effects of ventilator settings on respiratory motor output in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2001;27(7):1147–57.
78. Stein H, Howard D. Neurally adjusted ventilatory assist in neonates weighing <1500 grams: a retrospective analysis. *J Pediatr.* 2012;160(5):786–9.e1.
79. Colaizy TT, Kummert GJ, Kummert CM, Klein JM. Noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in premature infants postextubation. *Am J Perinatol.* 2017;34(6):593–8.
80. Kallio M, Koskela U, Peltoniemi O, Kontiokari T, Pokka T, Suo-Palosaari M, et al. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in preterm newborn infants with respiratory distress syndrome-a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2016;175(9):1175–83.
81. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723–9.
82. Papile LA, 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):529–34.
83. Armanian AM, Badiie Z, Heidari G, Feizi A, Salehimehr N. Initial treatment of respiratory distress syndrome with nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial. *Int J Prev Med.* 2014;5(12):1543–51.
84. Sadeghnia A, Barekateyn B, Badiie Z, Hosseini SM. Analysis and comparison of the effects of N-BiPAP and Bubble-CPAP in treatment of preterm newborns with the weight of below 1500 grams affiliated with respiratory distress syndrome: A randomised clinical trial. *Adv Biomed Res.* 2016;5(1):3.
85. Oncel MY, Arayici S, Uras N, Alyamac-Dizdar E, Sari FN, Karahan S, et al. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(4):F323–8.
86. Duman N, Tüzün F, Sever AH, Arslan MK, İçsan B, Dilek M, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation with or without very early surfactant therapy for the primary treatment of respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(2):252–7.

Abstract

Introduction: Nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) can be improved by the use of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) that enables inspiratory pressure cycles provided by the ventilator to be combined with the infant's own respiration. The neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) constitutes a ventilation support that uses the electrical activity of the diaphragm to trigger and terminate the mechanical ventilator to promote synchronized ventilatory assist with patient's respiration rate. **Purpose:** To evaluate in newborns with respiratory distress and treated with non-invasive ventilator support the impact of SNIPPV and NCPAP requiring endotracheal intubation in comparison with traditional NCPAP. **Methods:** This was a prospective, randomized, multicenter study including newborns with birth weight ≤ 1500 g and who needed non-invasive respiratory support up to 48h of life. The main outcome was the need of endotracheal intubation and mechanical ventilation up to 72h of life by using pre-specified failure criteria. Secondary outcomes were the use of surfactant, duration of mechanical ventilation (when indicated), total duration of non-invasive ventilation use, complications associated with prematurity and death. **Results:** A total of 81 newborns were included in our study; NCPAP = 42 and NAVA-SNIPPV = 39. We did not observed difference in demographic data in the two analyzed groups. The need of intubation was similar in following groups NAVA-SNIPPV = 5 (12.8%) versus NCPAP = 6 (14.3%), $p = 0.895$; as well as the use of this surfactant 10 (25.6%) versus surfactant 9 (21.4%), $p=0.854$; duration of mechanical ventilation (h) 24.2 ± 21.4 h versus 119.3 ± 48.0 , $p=0.200$; total duration of non-invasive mechanical ventilation use (h) 116.4 ± 115.1 versus 152.4 ± 203.2 , $p=0.967$; complications and death. **Conclusion:** In premature newborns with birth weight ≤ 1500 g and respiratory distress after birth, the NAVA-SNIPPV did not reduce the need of endotracheal intubation compared with those who were treated with traditional NCPAP within the first 72h of life.