

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE FISIOTERAPIA

EMANUELLA PRISCILA APRÍGIO DE CARVALHO AMORIM
EVELLYN MAYARA DE LIMA BEZERRA
GABRIEL VIEIRA SANTOS

**CPAP NASAL PRECOCE COMO ESTRATÉGIA
VENTILATÓRIA PROTETORA EM RECÉM-NASCIDO
COM SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO: UMA REVISÃO NARRATIVA**

RECIFE
2021

EMANUELLA PRISCILA APRÍGIO DE CARVALHO AMORIM

EVELLYN MAYARA DE LIMA BEZERRA

GABRIEL VIEIRA SANTOS

**CPAP NASAL PRECOCE COMO ESTRATÉGIA
VENTILATÓRIA PROTETORA EM RECÉM-NASCIDO
COM SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientadora: Prof. Mabelle Gomes de Oliveira Cavalcanti

RECIFE

2021

C331c

Carvalho, Emanuella Priscila Aprígio de

CPAP nasal precoce como estratégia ventilatória protetora em recém-nascido com síndrome do desconforto respiratório: uma revisão narrativa./ Emanuella Priscila Aprígio de Carvalho Amorim; Evellyn Mayara De Lima Bezerra; Gabriel Vieira Santos. - Recife: O Autor, 2021.

32 p.

Orientador: Prof. Mabelle Gomes de Oliveira Cavalcanti

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA .Bacharelado em Fisioterapia , 2021.

1. Prematuridade. 2. Síndrome do desconforto respiratório.
3.CPAP. I. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 615.8

EMANUELLA PRISCILA APRÍGIO DE CARVALHO AMORIM
EVELLYN MAYARA DE LIMA BEZERRA
GABRIEL VIEIRA SANTOS

**CPAP NASAL PRECOCE COMO ESTRATÉGIA
VENTILATÓRIA PROTETORA EM RECÉM-NASCIDO
COM SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Mabelle Gomes de Oliveira Cavalcanti

Orientador- Mestre em Cuidados Intensivos

Carina Batista de Paiva

Examinador 1- Mestre em Patologia UFPE

Glaúdy Ariclenia Bernardo Lindolfo de Oliveira

Examinador 2- Mestre em Psicologia Clínica UNICAP

Recife, ___/___/_____

NOTA: _____

Dedicamos esse trabalho a nossos pais.

AGRADECIMENTOS

Eu, Emanuella, deposito todos os meus agradecimentos primeiramente à Deus por ter me dado a oportunidade de chegar nessa etapa de minha vida e por me tornar tão guerreira em meio ao caos, por me dar forças na caminhada para que, hodiernamente, pudesse concluí-lo e também a mim mesma por não ter desistido e permitir-me sentir a emoção de ter concluído uma etapa tão linda.

Agradecer ao meu pai, Manoel Aprígio, que se desdobrou para que minha vida como fisioterapeuta fosse/seja grandiosa e apesar de sua condição em relação a saúde e em muitos momentos não lembrar de mim, tenho ciência de que no fundo está orgulhoso e a minha mãe Sylvania Maria, que sempre esteve por/pra mim em todos os ciclos e que lutou ao meu lado em uma fase complicada de nossas vidas. Vocês são exemplos. Ao meu irmão, Edison Aprígio que a cada necessidade estava ali para me ajudar e sempre se dispôs a estar comigo em cada etapa. Eu amo vocês.

Ao meu avô, Renato Alves, que não teve a oportunidade de me ver iniciar essa jornada mas que com toda certeza esteve/está me abençoando; ao meu padrinho Luís, que me tratava como filha e alegrava minhas noites com sua luz e a minha amada avó, Severina Maria, que partiu recentemente e não pôde me ver concluir, essa que tinha o maior orgulho de sua primeira neta torna-se profissional da área de saúde e vibrar comigo em cada conquista. Amo vocês e espero que daqui da terra esteja dando orgulho a cada um.

A minha família que sonhou comigo cada conquista, me ajudando e apoiando em escolhas e decisões. Aos meus amigos da faculdade e do ônibus (Carpina) que passaram esses anos compartilhando do mesmo sentimento e aprendendo um com o outro, criando vínculos e obtendo alegria em momentos cansativos.

Aos professores que passaram por esse ciclo de 5 anos e por terem se disponibilizados a compartilhar do conhecimento que nos formam como profissional e particularmente a professora e orientadora Mabelle Cavalcanti que esteve ao nosso lado nessa caminhada, nos guiando e trocando saberes. Gabriel e Evellyn que compartilharam dos altos e baixos desses 5 anos e que estiveram comigo também nessa conclusão.

À todos vocês, meu mais muito obrigada.

Eu Evellyn, agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado estrutura física, mental e financeira para chegar até aqui. Por me reerguer perante as dificuldades e por me provar a todo tempo o quão forte sou.

Gratidão ao meu esposo Vanesson Cassiano por entender minha ausência e indisponibilidade algumas vezes. Por ser meu acalento e me engrandecer quando fraca e pequena eu me sentia. Gratidão a Pretinha, minha filha de 04 patas, aquela que me recebia todas as tardes extremamente cansada e transbordava amor, segurança e pureza. Foi meu combustível diário. Estendo meu agradecimento a minha mãe Ana Claudia que nunca me deixou cair, que não permitia que o medo me parasse e me encorajava independente das adversidades da vida. Agradeço aos meus irmãos, pelo amor, inocência e pela responsabilidade de ser exemplo pra cada um de vocês. Nós conseguimos juntos!

Gratidão às minhas avós Sebastiana e Maria das Mercês, por cada apoio e por me tornarem gigante com todo o orgulho e amor a mim dedicado. Estendo o agradecimento a minha tia Daniella Bezerra, o exemplo de que a educação é o caminho para realização profissional.

Gratidão aos meus amigos, por compartilharmos a vida juntos e por me exaltarem durante todo o meu processo. Agradeço também, aos amigos de sala, pelo privilégio de termos aprendido, crescido, e nos tornarmos competentes, profissionais e sobretudo, ainda mais humanos. Grata a todos os professores e preceptores, obrigada por todo ensinamento e dedicação, foi uma honra conhecê-los. Gratidão a minha orientadora, Mabelle Cavalcanti, por ter sido meu suporte durante o TCC, grata a minha dupla: Emanuella e Gabriel, juntos somos invencíveis, obrigada pela parceria.

Por fim, destaco o agradecimento mais importante, ao meu avô Daniel, hoje falecido. Mas de imensurável importância na minha vida acadêmica, por me engrandecer durante minha infância e juventude. Aquele que já me via infinitamente maior do que sempre fui, que gritava ao mundo o orgulho de me ter como neta. Ao senhor vô dedico meu diploma e a minha vida, conseguimos!! Obrigada Deus, faça de mim um instrumento seu.

Agradeço à Deus pela força e coragem que me deu durante esses 5 anos de graduação, à minha orientadora Mabelle pelo seu interesse e dedicação conosco.

Aos meus pais pelo amor e ajuda nessa caminhada e à minha irmã Hellen que sempre acreditou em mim.

Agradeço também aos meus amigos, principalmente Kel e Make que foram fundamentais nesse período me incentivando e apoiando; a Emanuella e Evellyn que sempre foram pessoas muito boas e excelentes parceiras.

E gratidão também à Ton por fazer com que esse momento final da graduação fosse mais suave (Gabriel Vieira).

*“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo.
Todos nós sabemos alguma coisa. Todos
nós ignoramos alguma coisa. Por isso
aprendemos sempre.”
(Paulo Freire)*

RESUMO

A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) é o distúrbio respiratório mais comum em Recém-nascido Pré-Termo (RNPT) causada primordialmente pela deficiência do surfactante pulmonar. Atualmente o CPAP nasal associado aos avanços tecnológicos ressurge como perspectiva para minimizar lesões pulmonares causadas pela SDR. Objetivo: Descreveras evidências clínicas da aplicação do CPAP nasal em RNPT com SDR. Metodologia: Trata-se de um estudo do tipo revisão narrativa, onde a busca das publicações ocorreram nos meses de agosto a dezembro de 2021. Por meio das bases científicas: MEDLINE/Pubmed, LILACS e PEDro, a estratégia de busca contou com a combinação dos descritores do DeCS e MeSH combinados utilizando os operadores booleanos AND, sem restrição linguística ou temporal. Resultados: De 775 estudos inicialmente identificados por meio das bases indexadas, 6 estudos foram selecionados de acordo com os critérios estabelecidos. Conclusão: CPAP nasal em RNPT com SDR é um recurso eficaz e seguro, onde as evidências analisadas mostram repercussões positivas, sobre redução intubações orotraqueais e reduções nas complicações respiratórias, auxiliando assim no prognóstico desta população.

Palavras-chave: Prematuridade; Síndrome do desconforto respiratório; CPAP.

ABSTRACT

Respiratory Distress Syndrome (RDS) is the most common respiratory disorder in Preterm Newborn (PNB) caused primarily by a deficiency of pulmonary surfactant. Currently, nasal CPAP associated with technological advances has reappeared as a perspective to minimize lung injuries caused by RDS. Objective: To describe the clinical evidence of the application of nasal CPAP in PTNB with SDR. Methodology: This is a study of the narrative review type, where the search for publications took place from August to December 2021. Through the scientific bases: MEDLINE/Pubmed, LILACS and PEDro, the search strategy relied on a combination of the DeCS and MeSH descriptors combined using the Boolean AND operators, without linguistic or temporal restrictions. Results: From 775 studies initially identified through the indexed databases, 6 studies were selected according to established criteria. Conclusion: Nasal CPAP in PTNB with SDR is an effective and safe resource, where the evidence analyzed shows positive repercussions on the reduction of orotracheal intubations and reductions in respiratory complications, thus aiding in the prognosis of this population.

Keywords: Prematurity; Respiratory Distress Syndrome; CPAP

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 Fisiologia Respiratória do Prematuro.....	10
2.2 Incidências e prevalências da Síndrome do Desconforto Respiratório Neonatal.....	10
2.3 Definição da Prematuridade e sua relação com a mortalidade.....	10
2.4 Fisiopatologia da Síndrome do Desconforto Respiratório e maturidade pulmonar.....	11
2.5 Avanços tecnológicos na área neonatal.....	12
2.6 Ventilação Não Invasiva (VNI) e técnica de INSURE.....	12
2.6.1 Surfactante exógeno.....	13
2.7 Aplicabilidades do CPAP nasal em prematuros.....	13
3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	15
4 RESULTADOS	17
5 DISCUSSÃO	21
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade, definida pelo nascimento do concepto com idade gestacional inferior a 37 semanas, corresponde a aproximadamente 20 milhões de nascimentos no mundo inteiro, trazendo consigo diversas consequências para o recém-nascido (RN) e entre elas destaca-se a Síndrome do Desconforto Respiratório Neonatal (SDRN), causada primordialmente pela deficiência do surfactante pulmonar e é caracterizada por insuficiência respiratória desde o nascimento, sendo esse um dos maiores motivos de internações na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (CARVALHO; SILVEIRA, 2013; CASTRO; LEITE, 2016).

Assim, na SDRN a fisiopatologia da SDR está relacionada a falta de maturidade do sistema respiratório dos neonatos pré-termos, causado pela produção insuficiente de surfactante pulmonar no nascimento, sendo classificada como a principal causa de morte em recém-nascido pré-termo (RNPT), causando o óbito de aproximadamente 50% daqueles que receberam o diagnóstico da SDR e em torno de 30% dos que sobrevivem desenvolvem hipoxemia crônica, deixando eles submetidos a oxigenoterapia após a 36ª semana de nascimento (TAVARES, ADRIANA, et al., 2019).

Neste cenário, em média 74,5% dos recém-nascidos prematuros (RNPT) com menos de 30 semanas de idade gestacional, evoluem para esta síndrome em poucas horas de vida. A SDRN, devido à redução quantitativa do surfactante pulmonar, aumenta a tensão superficial ao redor do epitélio alveolar e culmina além da taquidispneia, em infiltrações bilaterais na radiografia pulmonar e redução grave da oxigenação arterial, dada por uma relação entre pressão parcial arterial de oxigenação/fração inspirada de oxigênio (P_{aO_2}/F_{iO_2}) < 200 mmHg e saturação arterial de oxigênio (SaO_2) \leq 88% (MARTINS et al., 2013).

A mortalidade neonatal vem assumindo gradualmente um componente mais significativo da mortalidade infantil, de todos os óbitos neonatais $\frac{3}{4}$ ocorrem na primeira semana de vida. No contexto regional, o Nordeste do Brasil demonstra uma maior mortalidade de prematuros de muito baixo peso nas primeiras 24 horas de vida (PINHEIRO et al., 2016). Neste contexto, a prematuridade é um problema mundial não somente de países de alta renda, sendo o maior contribuinte para a mortalidade neonatal e o segundo maior para a mortalidade abaixo de cinco anos de idade, ainda estima-se que a cada dia no mundo mais de 41 mil crianças e que 10% de todos os

partos sejam prematuros, com o aumento das taxas nos últimos 20 anos (PLATT, 2014; BELIZÁN; HOFMEYR; BURKENS, 2013).

Portanto, o RNPT é mais vulnerável em adquirir infecção em razão da imaturidade da barreira imunológica, da imunorregulação e da diminuição dos peptídeos antimicrobianos, tornando-se uma das principais causas mundiais de morbimortalidade perinatal (MARTINS et al., 2013). De acordo com CASTRO et al., 2016 o prognóstico dos prematuros tem sido foco de atenção dos pesquisadores, que buscam identificar fatores de risco para sequelas e preditores do desenvolvimento neuropsicomotor atípico (DNPMA) (CASTRO; RUGOLO; MARGOTTO, 2012; GUINSBURG et al., 2016).

Assim, com o avanço científico e equipe interdisciplinar capacitada, houve uma melhor assistência na área de neonatologia reduzindo taxa de mortalidade nos últimos anos, um desses avanços foi à implementação do surfactante exógeno no tratamento da SDR juntamente com as modalidades e interfaces de suporte ventilatório não invasivo (LEÃO; VIEIRA; PEREIRA 2013), acrescido de condutas projetivas ao sistema respiratório, objetivando a melhora da função pulmonar e maior sobrevida pela população pediátrica (CASTRO et al., 2012).

Um estudo realizado por PRIMO et al., (2014), retrata que o suporte ventilatório não invasivo, na modalidade pressão positiva contínua nasal (CPAPn), associado aos avanços tecnológicos nos cuidados respiratórios ressurgiu como perspectiva para minimizar as lesões pulmonares, sendo o mesmo um modo de assistência ventilatória, na qual é aplicada uma pressão positiva expiratória final (PEEP) nas vias aéreas através de interfaces do tipo prongas ou máscaras nasais, durante todo ciclo respiratório, com o propósito de reverter o colapso alveolar, reduzir a dispneia e evitar a intubação orotraqueal (WRIGHT et al., 2012).

Evidências recentes mostram que o CPAPn apresenta repercussões positivas nos seguintes desfechos: redução de atelectasias, episódios de apneia central e obstrutiva, melhora na saturação arterial de oxigênio (SaO₂) comparando antes e após a aplicação sem causar alterações hemodinâmicas, além de mostrar reduções nas taxas de intubação e mortalidade por displasia broncopulmonar (DBP) (LEÃO; VIEIRA; PEREIRA, 2013). Entretanto, há uma escassez de estudos randomizados que embasam a utilização desta técnica, de forma precoce, como estratégia ventilatória protetora ao RNPT com SDR, inviabilizando a tomada de decisões mais

objetivas e a construção de protocolos assistenciais (SANTANA; NOVAIS; ZUCCHI, 2016).

Portanto, esta revisão narrativa tem como objetivo descrever quais as evidências clínicas disponíveis acerca da aplicação do CPAP nasal precoce como estratégia ventilatória protetora em RNPT com SDR.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fisiologia respiratória do prematuro

A parede torácica do recém-nascido (RN) é flexível devido ao alto teor de cartilagem e da musculatura mal desenvolvida. Sendo assim, os músculos acessórios que auxiliam na respiração não serão ativados, pois ao nascer o recém-nascido precisará passar por diversas adaptações e uma das mais importantes será de se ajustar ao meio gasoso extrauterino vindo de um meio líquido, no qual o pulmão encontrava-se permanentemente expandido por líquido amniótico (RICCI, 2013; FURZÁN, 2014).

Durante e após o nascimento esse líquido tem que ser removido e substituído por ar. A passagem pelo canal vaginal no ato do parto comprime o tórax e ajuda a eliminar parte desse líquido, enquanto os capilares pulmonares e linfáticos se encarregam de remover o resíduo de líquido ainda existente por meio da estimulação adrenérgica (LISZEWSKI; STANESCU; PHILLIPS; LEE, 2017).

Logo após o nascimento, o RN deverá iniciar a respiração com troca direta de gás com o meio ambiente em questão de segundos. Seu pulmão se transforma rapidamente em um órgão arejado e com muito fluxo de sangue, deixando de ser um órgão preenchido de líquido (RICC, 2013).

2.2 Incidências e prevalência da Síndrome do Desconforto Respiratório neonatal

A cada dez nascimentos, três ou mais são prematuros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Sendo a incidência de doenças respiratória inversamente proporcional à idade gestacional (IG) (SANTANA; NOVAIS; ZUCCHI, 2016, CASTRO; RUGOLO; MARGOTTO, 2012).

Estudos mostram que a patologia respiratória mais comum é a síndrome do desconforto respiratório (SDR) com uma incidência de 93%. Em uma análise de 218 prontuários de recém-nascidos (RN) com alguma doença pulmonar, 95,2% tiveram SDR (OLIVEIRA et al., 2015).

2.3 Definição da prematuridade e sua relação com a mortalidade

Um parto prematuro ocorre quando o recém-nascido nasce com menos de 37 semanas de idade gestacional (IG), como consequência de fatores pré-natais maternos ou espontâneos. Esta definição foi adotada pela Organização Mundial da

Saúde (OMS) desde 1975 (PLATT, 2014, BARROS; ROSSELLO; MATIJASEVICH, 2012).

De acordo com PLATT et al., 2014, o parto prematuro é classificado de acordo com a IG no qual, prematuro extremo são aqueles abaixo de 28 semanas de gestação, graves que nascem entre 28 e 31 semanas, moderado que são entre 32 e 33 semanas e seis dias e leve nascidos entre 34 e 36 semanas e seis dias de gestação. Em média 85% dos nascimentos prematuros acontecem após 31 semanas de gestação.

Cerca de três milhões de RN vão a óbito antes de 28 dias de vida, todos os anos, no mundo. Outros dados mostram que 40% dessa mortalidade ocorrem no período neonatal por complicações respiratórias que estão geralmente relacionados à deficitária assistência no cuidado pré, peri e pós-natal, com a mãe e o RN (LAWN et al., 2012, BARROS et al., 2010, LANSKY et al., 2014).

As causas associadas ao parto prematuro podem ser de origem materna pré-existente, gestacional ou socioeconômica e demográfica. Fatores associados à prematuridade que podem ser evitados são o tabagismo, infecção intrauterina, obesidade e subnutrição materna (SARMENTO, 2011).

A mortalidade neonatal teve uma significativa diminuição nas últimas décadas. No Brasil a taxa de mortalidade de bebês (menores de um ano) foi reduzida em mais de 60% entre 1999 e 2013 (MARTINS et al., 2013).

2.4 Fisiopatologia da Síndrome do Desconforto Respiratório e maturidade pulmonar

A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) está diretamente ligada à imaturidade do sistema respiratório dos recém-nascidos prematuros, devido à insuficiência na produção do líquido surfactante pulmonar no nascimento, levando a atelectasia e alteração da relação ventilação e perfusão (V/Q) (SARMENTO, 2011).

A composição do surfactante é composta por uma mistura de proteínas e fosfolípidios (90%), desempenhando um papel muito importante na função pulmonar, tendo seus benefícios associados à capacidade de diminuição da tensão alveolar para valores que iriam facilitar a difusão de oxigênio (NASCIMENTO et al., 2014, BARBOSA; QUEIROZ, 2013).

O surfactante pulmonar é produzido por volta das 26 semanas de gestação e atinge o pico de quantidade de funcionalidade na 35ª semana de gestação. Sendo

assim, quanto menor for o IG ao nascimento, maior será a imaturidade do feto e a chance do RN desenvolver esta patologia (NASCIMENTO et al., 2014, BARBOSA; QUEIROZ, 2013).

O trabalho de parto acelera a reabsorção do líquido interalveolar, por meio de liberação de fatores humorais. Quando esse processo não é desencadeado, a liberação de catecolaminas e corticosteroides também não ocorre, aumentando a chance de patologias pulmonares (DILEEP; KHAN; SHEIKH, 2015, SADECK, 2019).

Estudos realizados por FURZÁ (2014) apontam que a elevação transitória desses hormônios pode ser considerada o primeiro passo nos processos de adaptação e maturação fisiológica do sistema respiratório do bebê, mediando a transição do meio líquido para o meio externo dando início as trocas gasosas.

2.5 Avanços tecnológicos na área neonatal

De acordo com SARMENTO (2015) o aperfeiçoamento dos aparelhos e o desenvolvimento de novas metodologias de ventilação contribuíram de modo significativo para aumentar a sobrevida do RN prematuro. Em decorrência do maior conhecimento das complicações relacionadas ao uso da ventilação mecânica invasiva, especialmente em recém-nascidos, a ventilação mecânica não invasiva (VNI) começou a ser utilizada como opção terapêutica.

A VNI foi iniciada em neonatologia por meio da pressão positiva contínua em vias áreas (CPAP), que consiste na aplicação de uma pressão supra-atmosférica durante todo o ciclo ventilatório, na tentativa de assegurar níveis de pressão mais estáveis, mesmo na presença de escape de ar (SIEMENS et al., 2010, ANDRADE; RIBEIRO, 2012).

Foram desenvolvidos novos dispositivos de CPAP, entre eles o ventilador eletrônico, que utiliza fluxos variáveis conforme necessidade do RN, assim, segundo YAGUI et al 2011, o ventilador eletrônico é um desses aparelhos CPAP com fluxo variável (CPAP-FV) e este possui uma válvula de resistência variável colocada no ramo expiratório, que é a responsável em gerar a pressão de CPAP.

2.6 Ventilação não invasiva (VNI) e técnica de INSURE

Entende-se por ventilação não invasiva (VNI), o suporte ventilatório oferecido ao RN sem necessidade de via aérea artificial, com o objetivo de evitar possíveis

complicações inerentes à presença do tubo endotraqueal e a ventilação mecânica invasiva (VMI). O uso da VNI se dá através de uma interface com o paciente. Na neonatologia os dispositivos mais utilizados como interface são as prongas nasais que podem ser curtas, simples ou nasofaringeas (ANDRADE; RIBEIRO, 2012).

A VNI, quando usada precocemente, diminui o risco de complicações, implicando na maior sobrevivência desses pacientes. Esta técnica tem por objetivo facilitar as trocas gasosas, reduzir a fadiga muscular com a diminuição do trabalho respiratório, bem como melhorar a capacidade residual funcional, a ventilação alveolar e a complacência pulmonar (BARROS et al., 2010, SARMENTO, 2011).

Na sala de parto, o RNPT de extremo baixo peso, habitualmente necessita de intubação orotraqueal logo ao nascer, pela deficiência primária do surfactante pulmonar e por apresentarem características físicas e anatômicas que os impedem de manter uma ventilação espontânea adequada (REYWERSON et al., 2012).

Neste cenário, é realizada a técnica de insure que segue os três estágios: intubação, administração de surfactante seguida de extubação rápida e adaptação à pressão positiva expiratória final (PEEP) para reduzir lesão aguda de pulmão, essa técnica tem como objetivo evitar ventilação invasiva (DUNN et al., 2019).

2.6.1 Surfactante Exógeno

A diferença entre a composição do surfactante exógeno e o natural está no conteúdo proteico, pois o surfactante de origem animal é obtido por extração com solventes orgânicos, utilizando pulmões de bovinos ou suínos os quais não contêm as proteínas A e B em sua composição (FRANCESCHI; PEREIRA, 2016).

Uma vez administrado por via endotraqueal, o surfactante exógeno é rapidamente incorporado ao tecido pulmonar não sendo mais recuperado nas vias aéreas, permanecendo no tecido pulmonar durante a fase aguda da SDR (nas primeiras 48 a 72 horas), só deixando de funcionar adequadamente se for inativado pelas proteínas presentes no edema alveolar, o que necessitaria de uma nova dosagem (FRANCESCHI; PEREIRA, 2016).

2.7 Aplicabilidades do CPAP nasal em prematuros

De acordo com REYWERSON et al., o CPAP nasal apresenta muitos benefícios e tem sido uma ferramenta bastante utilizada por ser um modo ventilatório

eficaz e menos invasivo, que promove um aumento da pressão transpulmonar, estabilização torácica da complacência pulmonar, relação ventilação e perfusão (V/Q) e permeabilidade das vias aéreas, podendo ser aplicado com o uso de sistemas de fluxo contínuo ou variável (REYWERSON, 2012; SUBRAMANIAM; DAVIS, 2015, BENNETT et al., 2018). Tem sido utilizado com bastante sucesso no manejo de diversas complicações respiratórias de recém-nascidos internados na UTIN, especialmente naqueles que nasceram pré-termos e com baixo peso. Segundo NESSLER S.et al., é necessário uma monitorização criteriosa nos recém-nascidos submetidos a esse tipo de técnica, pois o mesmo associa-se ao maior risco de barotrauma, síndrome de escape de ar, distensão abdominal e lesões faciais (PRIMO et al., 2014).

Autores afirmam que a utilização através de prongas nasais, cujas interfaces são constituídas por material leve, flexível e com boa adaptação às características anatômicas e fisiológicas dos recém-nascidos tem como objetivo diminuir o desconforto inicial em neonatos com a síndrome do desconforto respiratório (SDR) (PEREIRA, 2016).

3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

3.1 Desenho e período de estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa, realizada no período de agosto a novembro de 2021.

3.2 Identificação e seleção dos estudos

A etapa de identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados foi realizada por três pesquisadores independentes, de modo a garantir um rigor científico. Para a seleção dos artigos que integraram a amostra, foi realizada uma busca nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* – MEDLINE via PUBMED, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde – BVS, *Cientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Physiotherapy Evidence Database* – (PEDRO).

Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da saúde (DeCS) na língua portuguesa: pressão positiva contínua nasal, prematuridade, síndrome do desconforto respiratório, fisiologia, recém-nascido e de acordo com o *Medical Subject Headings (Mesh)*: *premature, respiratory distress syndrome, continuous Positive Airway Pressure, newborn*. Os descritores foram utilizados para que remetessem a temática do nosso estudo através da construção de estratégias de busca através da combinação desses descritores. Para a busca utilizou-se o operador booleano AND em ambas as bases de dados, conforme estratégia de busca descrita no **Quadro 1**.

Quadro 1- Estratégias de buscas nas bases de dados

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIAS DE BUSCA
PUBMED VIA MEDLINE	"Respiratory distress syndrome" AND "newborn" AND "CPAP"
BVS/LILACS	"Síndrome do desconforto respiratório" AND "Prematuridade"
	"Prematuridade" AND "CPAP"
SCIELO	"Síndrome Respiratória" AND "pré-termos"
	"Fisiologia" AND "recém-nascido"
PEDRO	"Infant Premature" AND "Continuous Positive Airway Pressure"

3.3 Critérios de Elegibilidade

Os critérios para inclusão dos estudos nesta revisão foram: artigos publicados na língua inglesa e portuguesa, na íntegra e disponibilizados online, sem restrição temporal, com delineamento tipo ensaios clínicos randomizados, controlado ou aleatório, de modo cego ou duplo cego que abordassem o uso precoce de (VNI) na modalidade CPAP nasal como estratégia ventilatória protetora em RNPT com SDR e a comparasse a um grupo controle sem CPAP ou a outra modalidade de ventilação mecânica não invasiva.

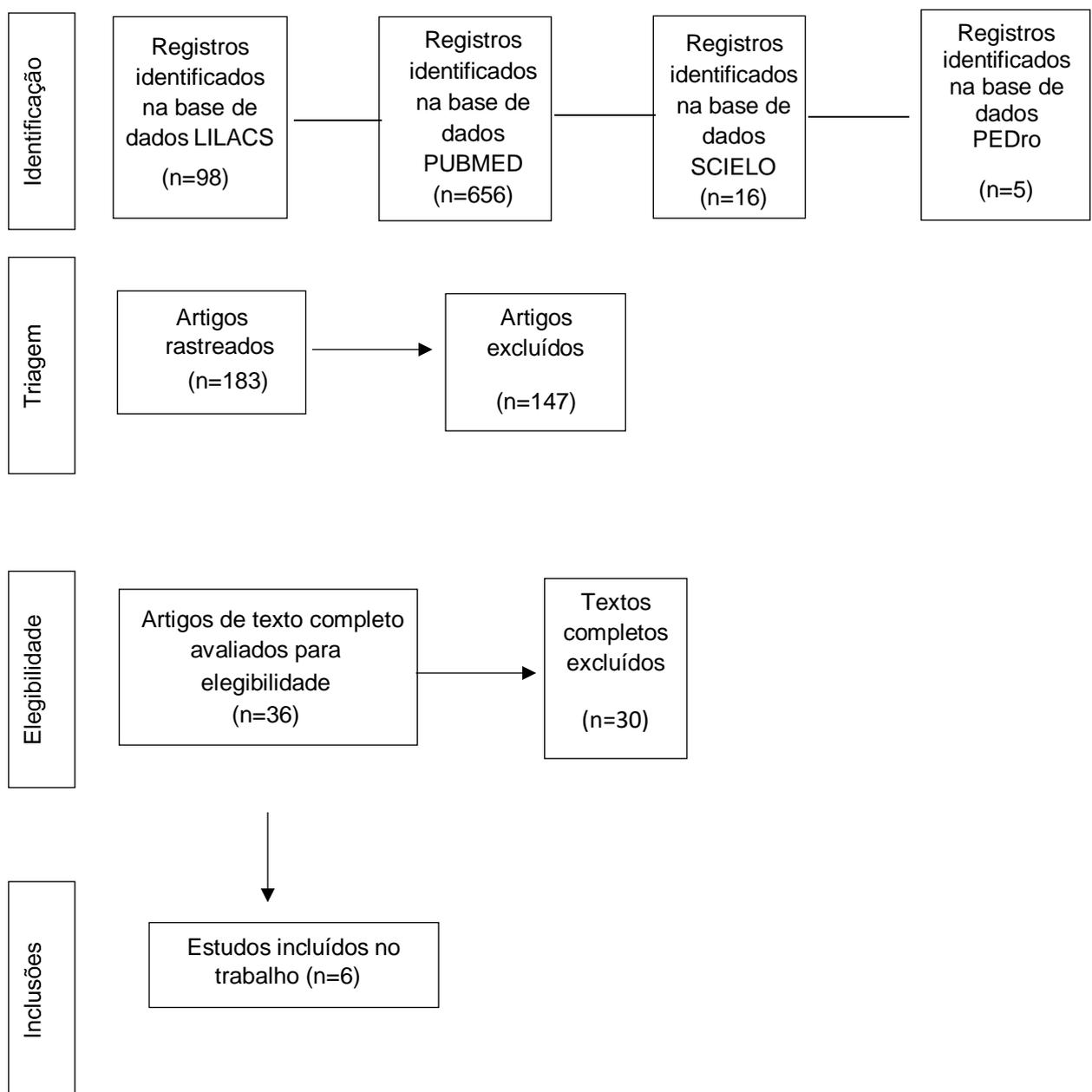
Mediante a pesquisa realizada na literatura, os desfechos foram: complicações respiratórias, displasia broncopulmonar (DBP), morbimortalidade, tempo de permanência hospitalar, necessidade de intubação e desconforto respiratório.

Foram excluídos estudos realizados em pacientes que apresentassem instabilidades hemodinâmicas, RNPT com necessidade de intubação de emergência e artigos que não se enquadram nos objetivos deste trabalho.

4 RESULTADOS

Pela identificação dos estudos através das bases de dados pesquisados, 775 foram identificados para uma avaliação criteriosa, tendo um rastreamento mais criterioso de 183 artigos, exclusão de 147 artigos após análise de títulos e resumos, e inclusão por elegibilidade de 6 artigos que contém textos completos e especificidade com o tema abordado, conforme exposto no fluxograma de seleção exposto na **Figura 1**.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos



Os resultados foram expostos conforme mostrado no **Quadro 2**, permitindo sua organização em colunas com critérios a serem preenchidos como: nome dos autores, ano de publicação, tipo de estudo, objetivos, protocolos e conclusões.

Quadro 2- Descrição dos estudos selecionados

Autor/Ano	Tipo do estudo	Amostra	Objetivo	Intervenções	Resultados	Conclusões
Badiee et al., 2013	Ensaio clínico randomizado.	n 72. RN nascidos entre 25 e 30 semanas de gestação.	Definir se o uso precoce do CPAP sobre o uso posterior no tratamento de SDR, além de esteróides pré-natais e surfactantes possui algum benefício.	CPAP precoce (5 minutos após o nascimento) ou aos grupos de CPAP tardio (30 minutos após o nascimento).	Não obteve diferença considerável entre os dois grupos estudados à taxa de mortalidade, DBP e ductos arteriosus patente.	O CPAP precoce obteve uma maior eficácia comparado ao CPAP tardio, reduzindo a necessidade de intubação e VM.
Waitz et al., 2020	Ensaio clínico randomizado.	N 216 prematuros	Contrapor os dois níveis de PEEP durante o procedimento de CPAP nasal em neonatos prematuros.	PEEP maior entre 6-8 cmH ₂ O ou PEEP menor entre 3-5 cmH ₂ O no decorrer da ressuscitação do neonato nas primeiras 120 horas de vida.	O resultado primário é garantir a redução da necessidade de intubação e VM por mais de 1 hora ou não ser ventilado.	CPAP demonstrou redução da necessidade de intubação e ventilação invasiva.

Malakian et.al 2021	Ensaio clínico randomizado e controlado.	n 148. RN com IG de 28-34 semanas.	Comparar o uso precoce de NDUOPAP vs NCPAP.	Uso do dispositivo Fabian, no CPAP foram 5cmH2O e FIO2 a 40%. No NDUOPAP: PDUO 8cmH2O e CPAP 5cmH2O.	Não houve diferença significativa entre ambos nas primeiras 72h, tendo o tempo de ventilação não invasiva menor no NDUOPAP.	Não houve redução da necessidade do uso da VM nas primeiras 72h, porém a VNI, a demanda de O2 e quantidade de surfactante no grupo NDUOPAP foi inferior ao do NCPAP.
Dursun et al., 2019	Estudo randomizado controlado, prospectivo e centralizado.	n 84 RN com IG entre 24-32 semanas.	Contrapor o efeito da ventilação nasal com nIPPV vs nCPAP para o tratamento da SDR.	42 RN no grupo nIPPV com PEEP de 6cmH2O, FiO2 de 2:30% e 42 RN no grupo nCPAP com PEEP de 6cmH2O e FiO2 2:30%.	A utilização da intubação endotraqueal e VM invasiva foi menor no grupo nIPPV e não houve diferença no tempo de suporte respiratório nasal total.	nIPPV comparado ao nCPAP diminuiu a necessidade de intubação endotraqueal e VM invasiva em prematuros com SDR.
Tooley J, Dyke M; 2003	Ensaio clínico randomizado.	42 prematuros de 25-28 +6 semanas de gestação.	Avaliar se o tempo de extubação e recuperação do neonato é diferente após receber dose de surfactante e ser	Os RN receberam uma dose de surfactante e 21 foram para VM e	38% dos prematuros randomizados para o CPAP não precisaram de ventilação.	Os prematuros podem ser extubados para o CPAP após receberem uma dose do surfactante pois não houve

			enviado à VM ou CPAP.	outros 21 para o CPAP.		diferença no número de mortalidade e morbidade nos neonatos.
Jucille et al., 2020	Ensaio clínico randomizado	RN prematuros com SDR que receberam VNI VS NCPAP.	Determinar se o uso precoce de VNI e NCPAP diminui a necessidade de ventilação invasiva nas primeiras 72 horas de vida.	Ventilação nasal intermitente (VNI) e pressão positiva contínua nas vias aéreas nasais (NCPAP)	Estimou uma diminuição significativa na necessidade de ventilação invasiva no grupo VNI comparado com o grupo NCPAP.	Os RN que receberam surfactante, sugerindo a forma mais grave da SDR, demonstraram mais benefícios da VNI em comparação com a NCPAP.

Legenda: CPAP= Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas; SDR= Síndrome do Desconforto Respiratório; PEEP= Pressão Positiva Expiratória Final; VM= Ventilação Mecânica; RN= Recém-Nascido; IG= Idade Gestacional; NDUOPAP= Pressão Positiva Dupla nas Vias Aéreas; DUOPAP; IF= Infant Flow; NCPAP= Pressão Nasal Positiva Contínua nas Vias Aéreas; PDUO= Pressão Máxima Aplicada Alternadamente ao CPAP; FIO2= Fração Inspiratória de Oxigênio; DBP= Displasia Broncopulmonar; Vs= versus; nIPPV= Ventilação Nasal com Pressão Positiva Intermitente

A partir dos estudos analisados, novas técnicas de ventilação não invasiva são propostas para analisar a eficácia no processo de pós extubação dos recém-nascidos, como por exemplo o infant flow CPAP (IF CPAP). Isso é de grande importância para reduzir o tempo de intubação e permanência dessas crianças no ambiente hospitalar, como alternativa ao CPAP convencional. Mas nesse caso ambos se mostraram igualmente úteis na extubação bem sucedida.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa e observou-se o uso precoce do CPAP nasal principalmente nas primeiras 72 horas de vida em RNPT, reduz as complicações respiratórias e esse dispositivo reduz as chances do RNPT ter que ir para o modo invasivo de ventilação mecânica, além de reduzir possíveis complicações como lesões nasais, displasia broncopulmonar (DBP), morbimortalidade, tempo de permanência hospitalar, necessidade de intubação e desconforto respiratório.

De acordo com Covarrubias et al (2012) o uso de CPAP prévio na sala de parto adjunto ao surfactante de resgate ($FiO_2 > 50\%$) é uma opção à intubação e surfactante em recém-nascidos de 24 a 27 semanas. Não há ensaios clínicos que façam a comparação a estratégia de alterar a pressão para 6, 7, 8 cm H₂O ou manter apenas 5 cm H₂O e elevar apenas FiO_2 se necessário. Fazendo uso de 5 cmH₂O ou mais de pressão nasal positiva contínua pós-extubação tem o suporte além do ponto de vista de especialistas, na meta-análise guiada por Davis e Henderson-Smart, onde a morbidade pós-extubação decaiu.

Observado também no estudo de Badiee et al (2013), nos 72 neonatos nos primeiros 5 minutos de vida, relatou que iniciar com CPAP, como primeira opção, pode reduzir a administração do uso de surfactante nos neonatos e a necessidade da intubação endotraqueal, quando se trata da SDR.

O grupo CPAP do estudo de 8 semanas de COIN evidenciou menor taxa respiratória, menor ventilação de minuto, melhor conformidade e do trabalho respiratório elástico. No tratamento da SDR inclui-se a ventilação mecânica, CPAP nasal e surfactante, já os esteróides pré-natais tem papel no desempenho central na prevenção da RDS, diminuindo a sua gravidade e aumentando a taxa de sucesso do CPAP como um método de primeira escolha de assistência ventilatória.

Em prematuros com autonomia respiratória e frequência cardíaca > 100 por minuto, o uso antecipado de CPAP na sala de parto ou no início de desconforto respiratório mais a utilização de surfactante é uma possibilidade à intubação e aplicação profilática do surfactante.

O direcionamento atual é fazer a utilização da ventilação mecânica somente quando for imprescindível, sendo realizado pelo menor tempo possível para evitar

complicações associadas, já que o CPAP precoce vai diminuir a necessidade de ventilação mecânica e surfactante. Após a aplicação do surfactante, a extubação imediata (INSURE) tem maior eficiência ventilatória e menor exposição ao oxigênio e deve ser utilizado no mínimo 5 cm H₂O de CPAP pós-extubação para evitar falhas.

Neste cenário, de acordo com Jucielle et al (2020) dos três ensaios clínicos incluídos, houve uma diminuição significativa na necessidade de ventilação invasiva no grupo NIPPV em bebês prematuros com SDR, principalmente nas primeiras 72 horas de vida, quando comparado com o grupo NCPAP. Especificamente, NIPPV demonstrou reduzir significativamente a incidência de falha na extubação e o número de apneias. Também foi evidenciado que a NIPPV em comparação com a NCPAP reduz a assincronia toracoabdominal, diminui o trabalho respiratório, aumenta o volume corrente e ventilação por minuto e melhora a saturação de oxigênio.

Corroborando estes desfechos, Jasaniet et al (2015) inicialmente evidenciou uma redução na taxa de falha de extubação dentro de 72 horas após a extubação do grupo nsNIPPV, quando comparado ao grupo NCPAP. Mas no contexto geral dos RNs, que foram submetidos a análise, o NIPPV em comparação com o NCPAP parece ser semelhante em termos de extubação nos prematuros. No entanto, o NIPPV oferece benefício significativo aos efeitos que incluem duração reduzida do apoio à VNI, suplementação oxigênio e taxas de DBP.

Ramanathan et al (2012) evidenciou que o NIPPV em relação com o NCPAP diminuiu a necessidade de ventilação mecânica via tubo endotraqueal (MVET) na primeira semana. Através do uso de CPAP, foi descoberto que utilizar o surfactante precoce como tratamento melhorou a oxigenação e reduziu a necessidade de MVET. Em contrapartida, o uso de surfactante precoce após a extubação e utilização de CPAP em bebês < 30 semanas de idade gestacional diminuiu a necessidade de MVET em comparação com o uso da ventilação mecânica.

O NIPPV mostrou-se eficaz em neonatos prematuros que necessitavam de suporte respiratório, conseqüentemente diminuindo a incidência de apneia e atelectasia, melhorando a ventilação-perfusão e reduzindo as falhas de extubação. Seu uso como método de primeira escolha para suporte respiratório durante o RDS mostrou-se reduzir a necessidade de ventilação mecânica.

Segundo Badiee et al (2013) a aplicabilidade do CPAP pode aumentar o volume corrente e a capacidade residual total, já no exame histológico os pulmões que

apresentam deficiência de surfactante possuem áreas de atelectasia e superinflação, podendo ser evitada fazendo o uso de CPAP após o nascimento do neonato. Desse modo, o uso precoce de nCPAP logo após o nascimento faz com que a aplicação antecipada do mesmo se torne eficaz no tratamento da SDR. Estudos anteriores relataram que o uso precoce do CPAP foi iniciado várias horas após o nascimento, porém, através de ensaios clínicos randomizados não foi comprovado qual o momento ideal para iniciar o CPAP.

De acordo com Lanza et al (2012) o desconforto respiratório melhorou após colocar os neonatos durante 15 minutos em decúbito ventral adjunto ao uso do CPAP, tendo uma maior complacência abdominal e retificação diafragmática, ocorrendo uma alteração na mecânica respiratória conforme o crescimento do recém-nascido, que conseqüentemente, ocorrerá o aumento na tensão abdominal e levará a mudança do formato da cúpula diafragmática, favorecendo a incursão dessa musculatura.

Assim, Dursun et al (2019), demonstrou que a pressão positiva melhora o desconforto respiratório em razão das vias aéreas ficarem abertas e obter uma estabilização da caixa torácica. O CPAP permite que as vias aéreas se mantenham pressurizadas, facilitando a abertura e estabilização dessas vias, diminuindo a resistência e o trabalho respiratório no recém-nascido prematuro e seus valores pressóricos utilizados nos mesmos variam entre 5 a 7 cmH₂O.

Essa estratégia, ligada à utilização de CPAP em RNPT, tem sido preferida por causa de um menor número de complicações. Existe descrição de diminuição de dias do uso de oxigênio e de displasia broncopulmonar. No estudo citado, o valor de CPAP esteve de acordo com o relatado pela literatura e que auxiliou na redução do desconforto respiratório quando os pacientes foram colocados em decúbito ventral.

Portanto, através do levantamento de dados, constatou-se que a utilização do CPAP inicial para o tratamento da síndrome do desconforto respiratório pode reduzir a necessidade de intubação e administração de surfactantes em neonatos prematuros, além de promover um aumento da pressão transpulmonar, melhorando a relação ventilação e perfusão.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desta forma, através dos levantamentos de dados, sugere-se que o CPAP nasal precoce entre 5 a 8 cmH₂O nas primeiras 72 horas de vida é um recurso eficaz no tratamento de SDR em RNPT, onde as evidências analisadas apontam redução das complicações respiratórias, tempo de permanência hospitalar, necessidade de intubação e menores taxas de displasia broncopulmonar, demonstrando ser um recurso com um bom prognóstico nesta população.

Sugere-se a realização de outros ensaios clínicos com maior padronização para descrição e comparação de diferentes protocolos de tratamento, objetivando identificar a frequência, a dose, a intensidade deste suporte ventilatório a fim de definir e adaptar as abordagens mais qualificadas para a população neonatal.

REFERÊNCIAS

- BADIEE, Z. et al. Early versus delayed initiation of nasal continuous positive airway pressure for treatment of respiratory distress syndrome in premature newborns: A randomized clinical trial. **Banco de dados Cochrane Syst Rev.** 2002; 2:CD002975.
- CALUM, T. et al. Terapia de Alto Fluxo Nasal para Primário Suporte respiratório em prematuros. **nejm.org** september 2016.
- CARVALHO G; SILVEIRA R. C.; PROCIANOY R. S. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 25, n. 4, p. 319-326, 2013
- COVARRUBIAS, L. O. Papel actual de la presión positiva continua en la vía aérea en el síndrome de dificultad respiratoria y nuevas evidencias. **Tigela. Med. Hosp. Infante. Mex.** vol.69 no.6 México nov./dez. 2012
- DUNN, MS. et al. Vermont Oxford network DRM study group. Randomized Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2019**, Vol. 29 (3): 226-230.
- DURSUN, M. et al. Comparação da ventilação com pressão positiva nasal intermitente precoce e pressão positiva contínua nasal nas vias aéreas em bebês prematuros com síndrome de desconforto respiratório. **J Trop Pediatr**; 65(4): 352-360, 2019 08 01.
- FRANCESCHI, K.; PEREIRA, M. Lavage administration of dilute surfactants after acute lung injury in neonatal piglets. **AM J Respir Crit Care Med**2016; 158:12-7.
- FURZÁN, J. A. Nacimiento por cesarean y pronóstico neonatal. **Arch Venez Pueric Pediatr** 2014; 77(2): 79-86
- JASANI, B. et al. Comparação de nasal não sincronizado ventilação com pressão positiva intermitente versus pressão positiva contínua nas vias aéreas nasais como suporte respiratório pós-extubação em prematuros com síndrome do desconforto respiratório: um estudo randomizado julgamento controlado. **The Journal of Maternal Fetal& Neonatal Medicine**, 29:10, 1546-1551.

- LANSKY, S. et al. Birth in Brazil survey: Neonatal mortality profile, and maternal and child care. *Cad. Saúde Pública*. 2014; 30(SUPPL1):192-207.
- LANZA F. et al. Benefícios do decúbito ventral associado ao CPAP em recém-nascidos prematuros. *Fisioter. Pesqui.* 19 (2) Jun 2012
- LAWN, J.E. et al. Newborn survival: A multi-country analysis of a decade of change. *Health PolicyPlan*. 2012; 27(SUPPL.3):6-28.
- LEÃO, E. V. V.; VIEIRA, M. E. B.; PEREIRA, S. A. Perfil da utilização do CPAP na UTI neonatal e o protagonismo do fisioterapeuta. *Revista Movimenta ISSN*, v. 6, n. 1, 2013.
- MALAKIAN, A. et al. Non-invasive duo positive airway pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*; 21(1): 301, 2021 07 06.
- MARTINS, E. F. et al. Mortalidade perinatal e desigualdades socioespaciais. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 21, n. 5, p. 1062-1070, Oct. 2013.
- MENESES, J. et al. Ventilação Nasal com Pressão Positiva Intermitente Pressão positiva contínua nas vias aéreas nasais para bebês prematuros com síndrome do desconforto respiratório. A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(4):372-376.
- NASCIMENTO, J. F. J. M. et al. A Síndrome do Desconforto Respiratório do Recém-nascido: *Fisiopatologia e Desafios Assistenciais. Ciênc Biol Saúde*. 2014 Nov; 2(2): 189-198.
- PINHEIRO, B. V.; LISBOA, L. F. M.; HOLANDA, M. A. Fatores de Risco na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. *Pulmão FJ*, Ceará, v. 20, n. 1, p. 13-18, 2016.
- PLATT. M. J. Narrative Review: Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014; 128:399-403.
- PRIMO C. C.; BARATELA M. S.; VALLADARES M. L. P. Fatores de risco associados à lesão nasal por dispositivo de pressão positiva em recém-nascidos [Risk factors associated with nasal injury by use of positive pressure device in newborns]. *Revista Enfermagem UERJ*, v. 22, n. 1, p. 16-21, 2014.

RAMANATHAN, R. et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants <30 weeks' gestation: a randomized, controlled trial.. **Revista de Perinatologia** volume 32, pages336-343 (2012).

RICCI, S.S. ENFERMAGEM MATERNO- NEONATAL e SAÚDE DA MULHER, 1. Ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2013. 710p.

SANTANA, S. M. P.; NOVAIS, M. A. P.; ZUCCHI, P. Internações Hospitalares de neonatos com Síndrome do Desconforto Respiratório e sua Participação nas Internações Hospitalares Neonatais no Âmbito do Sistema Único de Saúde em 2015. **Int J Heal Manag**, Ver 2016; 2(1)-18.

SARMENTO, G.J.V. **Princípios e práticas de ventilação mecânica em pediatria e neonatologia**. Barueri: Manoele; 2011.

SIEMENS, E. I. Servo-i **Infant Maquet Getinge Group**. Ventilation Servo-i: sensitive ventilation for infants. July 25, 2010.

SOUSA, D. S. et al. Morbidade em recém nascidos prematuros de extremo baixo peso em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. 2017; 17(1): 139-147.

STEFANESCU, B.M. et al. A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, novembro de 2003; 112 (5): 1031-1038.

TOOLEY, J.; DYKE, M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. **Acta Paediatrica** 2003 Oct;92(10):1170-1174.

WAITZ, M. et al. Application of two different nasal CPAP levels for the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants—"The OPTTIMMAL-Trial"—Optimizing PEEP To The IMMature Lungs: study protocol of a randomized controlled trial. **Trials**, 21. 822 (2020).

WRIGHT et al. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. **Acta Paediatr**, v. 92, p. 1170-1174, 2012.

YAGUI, A.C.Z. et al. Bubble CPAP Versus CPAP with variable flow in newborns with respiratory distress: a randomized controlled trial. **Jornal de Pediatria**. 87,6 (2011), 449-503.

ZHOU, B. Different ventilation modes combined with ambroxol in the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants. **ExpTher med**. 2017; 13(2):629-33.