

Fatores perinatais relacionados à falha da pressão positiva contínua nasal precoce em recém-nascidos de muito baixo-peso.

Perinatal factors related to the failure of early continuous nasal positive pressure in very low birth weight and premature newborn.

Thais da Silva Souza¹, Alan Araújo Vieira¹

¹Universidade Federal Fluminense, Materno Infantil - Niterói - Rio de Janeiro - Brasil.

Palavras-chave:

Recém-nascido de muito baixo-peso; Pressão positiva contínua nas vias aéreas; Terapia respiratória; Fatores de risco.

Resumo

Introdução: O uso da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) está associado à redução da necessidade de ventilação mecânica invasiva e às morbidades a ela relacionadas. Compreender as razões pelas quais ocorrem falhas na adaptação de recém-nascidos a esta ventilação é importante. **Objetivo:** Avaliar os fatores perinatais que interferem na falha da CPAP precoce em recém-nascidos de muito baixo-peso (RNMBP). **Métodos:** Estudo prospectivo e observacional no qual foram acompanhados RNMBP que receberam como primeira modalidade ventilatória a CPAP. Foram divididos entre os que falharam e os que não falharam na adaptação à CPAP e comparados quanto às características maternas e neonatais. As médias das variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t, as frequências pelo teste do qui-quadrado e a regressão logística foi utilizada para quantificar a correlação entre as variáveis significativas e a falha na CPAP precoce. Foi utilizado o pacote estatístico SPSS 16.0 e a significância foi considerada $<0,05$. **Resultados:** Foram avaliados 167 RNMBP. Ser pequeno para idade gestacional (PIG) diminuiu a falha na CPAP em 80%; ter necessitado de reanimação ao nascimento, apresentar SNAPPE II >12 e ser do sexo masculino aumentou a chance de falha da CPAP em 2,5; 2,3 e 2,2 vezes, respectivamente ($p<0,05$). O peso de nascimento, a idade gestacional e as demais variáveis perinatais não interferiram de forma independente na falha da CPAP. **Conclusões:** Os RNMBP que falharam no uso da CPAP nasal apresentaram-se mais graves ao nascimento e eram, em sua maioria, do sexo masculino. Ter nascido PIG diminuiu a falha na CPAP.

Keywords:

Very low birth weight infant; Continuous positive airway pressure; Respiratory therapy; Risk factors.

Abstract

Introduction: The use of continuous positive airway pressure (CPAP) is associated with reduction in invasive mechanical ventilation and related morbidities in neonates. Understanding the reasons why some newborns failure in this ventilation modality is important. **Objective:** To evaluate perinatal factors that interfere with the failure of early CPAP in very low birth weight infants (VLBW). **Methods:** Prospective and observational study in which VLBW infants who received CPAP as the first ventilation modality were divided into those who failed and those who did not fail to adapt to CPAP and compared to maternal and neonatal characteristics. The means of the continuous variables were compared by the t-test, the frequencies by the chi-square test and the logistic regression was used to quantify the correlation between the significant variables and the failure in early CPAP. Statistical package SPSS 16.0 was used and significance was considered <0.05 . **Results:** 167 VLBW infants were evaluated. Being SGA decreased CPAP failure by 80%; requiring resuscitation at birth, presenting SNAPPE score >12 and being male increased the chance of CPAP failure by 2.5, 2.3 and 2.2 times respectively ($p<0.05$). Birth weight, gestational age and other perinatal variables did not independently interfere with CPAP failure. **Conclusions:** VLBW infants who failed to use nasal CPAP were sicker at birth and were mostly male. Being born SGA decreased CPAP failure.

Introdução

A manutenção da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) está sendo cada vez mais utilizada como primeira modalidade ventilatória em recém-nascidos (RN) prematuros, por se tratar de uma técnica menos invasiva e que poderia minimizar a lesão pulmonar e suas complicações.^{1,2}

Na CPAP nasal, aplica-se uma pressão positiva contínua durante todo o ciclo respiratório para prevenir o colapso dos alvéolos e permitir, assim, uma respiração mais estável. Além de recrutar alvéolos e aumentar o volume pulmonar, a CPAP nasal reduz as distorções e estabiliza a caixa torácica, estimula a secreção de surfactante endógeno e diminui a necessidade de uso de surfactante exógeno, entre outros benefícios.³

O uso da CPAP nasal precoce está associado à redução da necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) e às morbidades a ela relacionadas. No entanto, também está relacionado ao atraso na terapia com surfactante exógeno, o que poderia ser danoso aos recém-nascidos de muito baixo-peso (RNMBP) que, de fato, necessitem desta terapia. Portanto, identificar os fatores que levam à falha da CPAP nasal pode ajudar a otimizar a terapia respiratória em RNMBP.^{1,4,5,6,7,8,9}

O objetivo deste estudo é analisar que fatores perinatais podem influenciar a capacidade dos recém-nascidos prematuros com menos de 34 semanas e peso inferior a 1.500g a não se adaptarem à CPAP nasal precoce.

Métodos

Trata-se de estudo prospectivo, observacional, com amostragem por conveniência, no qual foram acompanhados todos os recém-nascidos prematuros menores de 34 semanas e com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas de janeiro de 2006 até dezembro de 2017. Os dados de cada recém-nascido foram coletados desde o nascimento até a alta hospitalar. Os dados maternos foram coletados do prontuário médico e, quando necessário, confirmados diretamente com a parturiente durante sua internação na maternidade.

As fichas continham os seguintes dados:

- Dados maternos, da gestação e do parto: idade materna, realização de pré-natal (pelo menos 4 consultas),¹⁰ presença de hipertensão arterial prévia (diagnóstico antes da gravidez ou antes da 20ª semana de gestação), doença hipertensiva específica da gravidez (hipertensão

diagnosticada após 20 semanas de gestação acompanhada de proteinúria), febre materna (temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, 24 horas periparto), diabetes pré-gestacional, diabetes gestacional - diagnosticada durante a gravidez, uso de corticoterapia antenatal (pelo menos 1 dose até 1 hora antes do parto) e tipo de parto.¹¹

- Dados do recém-nascido: sexo, peso ao nascer (em gramas), idade gestacional (em semanas; sendo levados em consideração, primeiramente, a data da última menstruação ou a ultrassonografia com até 12 semanas de gestação e, finalmente, o método de New Ballard¹²), classificação quanto à relação idade gestacional e peso ao nascer pelo método de Alexander,¹³ índice de APGAR, escore de gravidade clínica^{14,15} (SNAPPE II - Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension Version II), necessidade de reanimação na sala de parto de acordo com o preconizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria no Documento Científico do Programa de Reanimação Neonatal em sala de parto.¹⁶
- Manejo respiratório: primeira assistência ventilatória na sala de parto e na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), uso de surfactante exógeno, tempo (em horas) em que foi administrada a primeira dose de surfactante, número de doses de surfactante realizadas.

Foram consideradas as seguintes definições - uso da CPAP nasal precoce: quando realizado ainda na sala de parto ou como primeira modalidade ventilatória na UTIN, desde o nascimento até duas horas após o parto.¹⁷ A CPAP nasal precoce é incentivada pelo serviço, mas este não a determina, ou seja, não havia, no momento do estudo, um protocolo definindo sua utilização. A escolha da primeira modalidade ventilatória foi realizada pelo neonatologista assistente de acordo com as condições clínicas do recém-nascido prematuro.

Para adaptação da CPAP nasal, foi utilizado ventilador convencional de fluxo contínuo, ciclado a tempo e limitado à pressão, com o ar aquecido e umidificado a 36°C . Como parâmetros iniciais, geralmente eram mantidos: pressão de $5\text{cmH}_2\text{O}$, fluxo de 6 a 10 litros por minuto e $\text{FiO}_2 \leq 40\%$, reajustando os parâmetros ventilatórios sempre que necessário.^{18,19} Os RNMBP eram mantidos na CPAP até terem condições de desmame para *Oxyhood*, cateter nasal de oxigênio ou ar ambiente, conforme evolução clínica.

A falha da CPAP nasal precoce foi definida como a necessidade de intubação orotraqueal, durante as primeiras 72 horas de vida.²⁰ A troca da modalidade ventilatória foi realizada sempre que o recém-nascido prematuro necessitou de FiO_2 acima de 40% para manter saturação transcutânea de oxigênio acima de 88%.^{19,21}

Foram excluídos os recém-nascidos prematuros que apresentaram anomalias congênitas, anomalias cromossômicas, os com infecções do grupo TORCH: toxoplasmose, outras infecções (malária, varicela, hepatite B e C, doença de Chagas, vírus da imunodeficiência humana, parvovirose e sífilis), rubéola, citomegalovírus e herpes simples; e os neonatos transferidos para outras unidades e os oriundos de outra maternidade com mais de 12 horas de vida, assim como os recém-nascidos prematuros que evoluíram para óbito com menos de 12 horas de vida, os que imediatamente ao nascer foram acoplados em VMI, os que usaram *oxyhood*, os submetidos à técnica INSURE e os que não necessitaram de oxigênio. O grupo de recém-nascidos prematuros que recebeu como primeira modalidade ventilatória a CPAP nasal precoce foi, então, dividido e comparado, levando-se em conta a falha na ventilação não invasiva (VNI).

As variáveis contínuas foram descritas por meio da média e desvio padrão e comparadas realizando-se o teste *t* de Student, quando apresentavam distribuição normal ou teste não paramétrico (teste de Mann-Whitney) e não apresentavam distribuição normal, se necessário. As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência relativa e absoluta e comparadas pelo teste qui-quadrado (X^2) ou de Fisher, quando necessário. Foi utilizada regressão logística binária e multinomial para avaliar a influência das variáveis significativamente diferentes entre os grupos na falha da CPAP nasal, calculado o risco relativo e traçadas as curvas ROC (*receiver operator characteristic curve*) para definir os melhores pontos de corte nas variáveis contínuas que diferiram entre os grupos e transformá-las em variáveis categóricas.

Para construção da base de dados e análise estatística, foi utilizado o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows 16.0 e a significância considerada foi de 95%. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUAP/UFF, registrado como CAAE número 0008.0.258.000-09.

Resultados

Dos 410 recém-nascidos admitidos na UTIN com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas e idade gestacional (IG) menor que 34 semanas no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2017, 167 preencheram os critérios de inclusão (tabela 1) e 243 foram excluídos (18 malformados, 19 transferidos para outras unidades, 30 oriundos de outra maternidade com mais de 12 horas de vida, 5 recém-nascidos prematuros que evoluíram para óbito com menos de 12 horas de vida, 7 que ficaram em *oxyhood*, 39 que não necessitaram de qualquer suporte ventilatório, e 125 que foram inicialmente intubados e acoplados em VMI).

Os grupos (os que falharam no uso da CPAP nasal precoce e os que não falharam) foram semelhantes em relação às variáveis maternas e da gestação. No entanto, apresentaram-se diferentes em relação à idade gestacional ao nascimento, ao sexo, à necessidade de reanimação na sala de parto, ao índice de gravidade SNAPPE II e à classificação quanto à adequação do peso de nascimento à idade gestacional (tabela 1). Importante ressaltar que o peso de nascimento não foi diferente entre esses grupos.

Em todos os 37 recém-nascidos prematuros com falha no uso da CPAP nasal, esta ocorreu antes de 24 horas de vida, em média 12 horas após o nascimento; em todos esses casos, foi necessária a administração do surfactante exógeno. Quando realizada a curva ROC para avaliar o ponto de corte em que o escore de gravidade SNAPPE II expressasse melhor a probabilidade de falha na CPAP nasal precoce, o ponto de corte encontrado foi 12 (figura 1).

Quando analisadas por regressão logística binária, as variáveis que se apresentaram diferentes entre os grupos, em sua maioria, aumentavam a chance de falha na CPAP, com exceção da classificação como PIG, que reduzia a chance de ocorrência desse desfecho em 80% (tabela 2). No entanto, quando analisadas em um modelo de regressão logística multinomial, a idade gestacional ao nascimento perdeu sua significância. A classificação do recém-nascido como PIG, de forma independente, diminuiu a chance de falha na CPAP em 79%; a necessidade de reanimação na sala de parto, apresentar SNAPPE II >12 e ser do sexo masculino aumentaram a chance de falha na CPAP, de forma independente, em 2,6; 2,4 e 2,3 vezes, respectivamente (tabela 2).

Tabela 1 – Comparação entre os grupos de recém-nascidos prematuros que falharam e que não falharam no uso da CPAP nasal ao nascimento – variáveis categóricas e contínuas.

FALHA DA CPAP	SIM n (%)	NÃO n (%)	p valor
n total	37 (22,1)	130 (77,9)	
VARIÁVEIS			
Pré-natal presente	31 (86,1)	101 (81,5)	0,355
Uso de corticoide antenatal	32 (86,5)	114 (88,4)	0,474
Hipertensão arterial prévia	12 (34,2)	35 (27,1)	0,331
DHEG	22 (61,1)	68 (52,3)	0,227
Febre materna	2 (5,4)	5 (3,8)	0,484
Diabetes pré-gestacional	1 (2,8)	5 (3,9)	0,610
Diabetes gestacional	1 (2,8)	4 (3,1)	0,701
Parto operatório	32 (86,5)	99 (76,2)	0,129
Sexo masculino	21 (56,8)	48 (36,9)	0,025
Reanimação	24 (64,9)	55 (42,3)	0,012
PIG	8 (21,6)	60 (46,1)	0,005
Asfixia	1 (2,7)	3 (2,3)	0,531
SNAPPE II >12	26(70,3)	65(50,0)	0,022
	$\bar{X}\pm DP$	$\bar{X}\pm DP$	p valor
Idade gestacional (semanas)	29±2	30±2	0,002*
Peso de nascimento (gramas)	1149±212	1188±207	0,320*
SNAPPE II	17±13	13±10	0,035*

Falha da CPAP (necessidade de intubação orotraqueal durante as primeiras 72 horas de vida); DHEG: doença hipertensiva específica da gravidez; PIG: pequeno para idade gestacional conforme classificação de Alexander; Asfixia: APGAR de quinto minuto <7; SNAPPE II: Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension, Version II; \bar{X} : média; DP: desvio padrão; *Teste t de Student

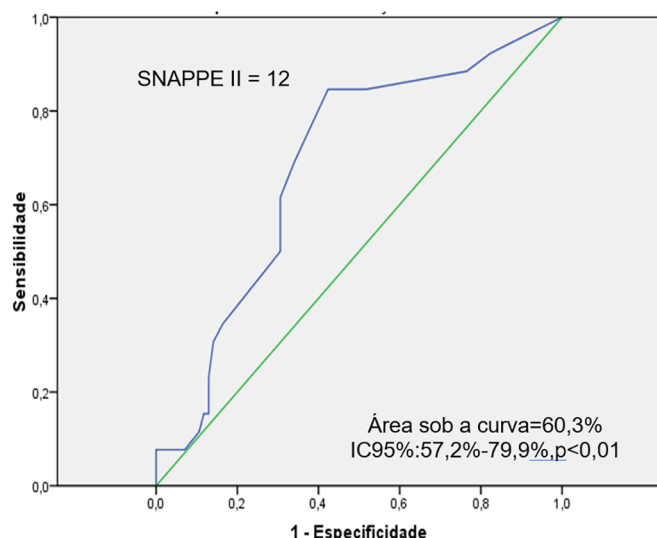


Figura 1 - Curva ROC (Receiver operator characteristic curve) para SNAPPE II (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension Version II) na falha da CPAP nasal em recém-nascidos prematuros com menos de 1.500 gramas.

Discussão

Neste estudo, as principais características clínicas que diferenciaram os recém-nascidos prematuros que falharam na CPAP nasal foram: os critérios de gravidade clínica (SNAPPE II e necessidade de reanimação na sala de parto), além de ser do sexo masculino. Ter desnutrição intrauterina foi um fator de proteção. O peso de nascimento não interfere na falha da CPAP. A idade gestacional ao nascimento, apesar de ter uma semana de diferença entre os que falharam e os que não falharam na CPAP (29 semanas e 30 semanas, respectivamente), quando analisada no modelo final de regressão logística multinomial, perdeu sua significância.

Poucos estudos analisaram fatores que podem prever a falha da CPAP nasal em recém-nascidos prematuros de muito baixo-peso e os dados existentes na literatura reportam grande variação nas causas de falha, devido às diferenças nas populações estudadas e aos critérios usados

Tabela 2 – Regressão binária e multinomial logística das variáveis que se mostraram significativas entre os recém-nascidos que falharam e os que não falharam na CPAP nasal precoce.

VARIÁVEIS	REGRESSÃO BINÁRIA LOGÍSTICA			
	Wald	ExpB	IC	p valor
PIG	8,77	0,26	0,11-0,63	0,001
Idade gestacional <28 semanas	9,54	3,45	1,56-7,39	0,002
Necessidade de reanimação na sala de parto	5,67	2,52	1,18-5,3	0,015
SNAPPE II \geq 12	4,62	2,36	1,07-5,17	0,027
Sexo masculino	4,55	2,24	1,07-4,71	0,032
VARIÁVEIS	REGRESSÃO MULTINOMIAL LOGÍSTICA			
	Wald	ExpB	IC	p valor
PIG	10,53	0,206	0,07-0,53	0,001
Necessidade de reanimação na sala de parto	5,06	2,56	1,13-5,79	0,024
SNAPPE II >12	4,04	2,37	1,02-5,49	0,044
Sexo masculino	4,10	2,29	1,03-5,11	0,043

PIG: pequeno para idade gestacional conforme classificação de Alexander; SNAPPE II: Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension, Version II

para definir a falha na CPAP nasal.²² Nessas pesquisas, os critérios utilizados para determinar a necessidade de intubação orotraqueal nos recém-nascidos prematuros também eram diferentes, principalmente em relação à necessidade de FiO₂ (40% no estudo realizado por De Jaegere *et al.* em 2012, e 60% na pesquisa de Fuchs *et al.* em 2011), além de alguns pesquisadores também levarem em conta parâmetros gasométricos, como pH menor do que 7,20 e paCO₂ maior do que 60 mmHg.^{7,8}

Na pesquisa de Fuchs *et al.* (2011), realizada com 223 recém-nascidos entre 23 e 28 semanas de idade gestacional, a falha da CPAP nasal precoce estava associada com a idade gestacional, com o peso de nascimento e com o índice de oxigenação inicial, e a metodologia estabelecida para considerar a falha na CPAP foi necessidade de FiO₂ \geq 30%.⁸ Estudo realizado por Dargaville *et al.* (2013) concluiu que, novamente, a idade gestacional e o peso de nascimento foram as principais causas da falha na CPAP nasal, além da presença de SDRRN (síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido) moderada a grave, definida radiologicamente.⁹

Neste estudo, o critério utilizado foi a necessidade de intubação orotraqueal até 72 horas após o nascimento, utilizado pela maioria dos artigos sobre falha da CPAP nasal precoce, quando a FiO₂ necessária para manter saturação transcutânea de oxigênio acima de 88% fosse maior que 40%.^{6,7,9} Importante ressaltar, portanto, que no presente estudo o critério utilizado foi somente a necessidade de FiO₂ maior do que 40%, não levando em consideração parâmetros gasométricos e/ou ventilatórios para explicar a falha na CPAP nasal.

Pesquisas já demonstraram que tais parâmetros não são bons preditores, sobretudo os que correlacionam a

FiO₂, o índice de oxigenação (paO₂/ FiO₂) e a diferença alvéolo-arterial de oxigênio - P(A-a)O₂.^{6,8} Dos recém-nascidos prematuros inicialmente acoplados à CPAP nasal, apenas 22,1% falharam. Este percentual é semelhante ao encontrado nos demais estudos.^{6,7,8,9} O tempo médio para a falha da CPAP nasal foi de 12 horas, resultado semelhante ao encontrado por Ammari *et al.* em 2005 (16 horas).⁶ No entanto, outros estudos relataram que a intubação, após constatada a falha, foi realizada mais precocemente, em média 5-6 horas após o nascimento.^{7,8}

Importante ressaltar que, até o momento, nenhum estudo correlacionou os índices de gravidade clínica ao nascimento à falha da CPAP nasal. Indiretamente, a presença de altos escores de gravidade pode refletir não só a gravidade da doença respiratória inicial, como também a imaturidade geral do recém-nascido prematuro.

A possibilidade de que as causas relacionadas à desnutrição intrauterina possam gerar certo grau de maturidade fisiológica no feto não está comprovada na literatura. Alguns trabalhos sugerem, inclusive, que ser classificado como PIG pode aumentar a gravidade clínica dos RN. Portanto, não encontramos uma explicação plausível para a diminuição da chance de falha na CPAP estar relacionada à classificação do RN como PIG.^{23,24} Importante ressaltar que esses pacientes, apesar de terem baixo-peso, têm idade gestacional maior, o que poderia explicar sua melhor tolerância à CPAP; no entanto, a idade gestacional não interferiu de forma independente na falha da CPAP neste estudo.

Nesta pesquisa, foi demonstrado que o SNAPPE II pode ser um bom preditor para falha da CPAP nasal, aumentando sua probabilidade em 2,36 vezes quando este for maior que 12. Apesar de não ter se mostrado significativo, a falta

de administração de corticoide antenatal já foi apontada, também, como fator de risco para a falha da CPAP nasal. Nos países desenvolvidos, o corticoide antenatal é usado em uma porcentagem muito mais elevada, geralmente acima de 80%. Este fato é extremamente relevante para a maturação pulmonar, para reduzir a ocorrência ou minimizar a gravidade da SDRRN e para diminuir a incidência de hemorragia intracraniana e mortalidade neonatal.^{21,22,25,26,27}

Os critérios de seleção necessários para responder à pergunta inicial deste estudo são muito rígidos (RN prematuros menores que 34 semanas e menores de 1.500g que foram, imediatamente após o nascimento, acoplados à CPAP nasal), o que determinou um poder estatístico menor aos resultados encontrados.

Para que os trabalhos que tentam entender os motivos para a falha da CPAP possam ser comparados, seria necessário universalizar os parâmetros para indicar a falha da CPAP nasal, ou seja, com quais parâmetros ventilatórios e/ou gasométricos (FIO₂, pH, paCO₂, entre outros) deveria ser, o recém-nascido prematuro, acoplado à ventilação mecânica invasiva. Além disso, seria conveniente analisar grupos de RNMBP levando em consideração faixas de idade gestacional, pois menores idades gestacionais, além de falharem em maior proporção, geralmente apresentam maiores índices de mortalidade e de morbidades que poderiam influenciar na falha da CPAP.^{28,29,30}

Conclusão

Neste estudo, os principais fatores relacionados à capacidade dos recém-nascidos menores que 34 semanas e de muito baixo-peso de não se adaptarem à CPAP nasal precoce estavam relacionados à gravidade clínica ao nascimento. Outros estudos com maior n-amostral devem ser realizados para que se possa entender com clareza os determinantes da falha do uso da CPAP nasal precoce e, com isso, auxiliar a criação de protocolos clínicos ventilatórios para melhor assistir ao RN prematuro e de muito baixo-peso ao nascimento.

Referências bibliográficas

- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019; 115:432-50.
- Afjeh SA, Sabzehei MK, Khoshnood Shariati M, Shamshiri AR, Esmaili F. Evaluation of Initial Respiratory Support Strategies in VLBW Neonates with RDS. *Arch Iran Med*. 2017; 20(3):158-64.
- Suguihara C, Lessa AC. Como minimizar a lesão pulmonar no prematuro extremo: propostas. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81(1 Supl):69-78.
- Boo NY, Zuraidah AL, Lim NL, Zulfiqar MA. Predictors of failure of nasal continuous positive airway pressure in treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Trop Pediatr*. 2000; 46:172-5.
- SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010; 362:1970-9.
- Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U; et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005; 147:341-7.
- De Jaegere AP, Van der Lee JH, Canté C, Van Kaam AH. Early prediction of nasal continuous positive airway pressure failure in preterm infants less than 30 weeks gestation. *Acta Paediatrica*. 2012;101:374-9.
- Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2011; 96:343-7.
- Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RG, Kuschel CA, Kamlin CO, et al. Continuous Positive Airway Pressure Failure in Preterm Infants: Incidence, Predictors and Consequences. *Neonatology*. 2013; 104:8-14.
- World Health Organization (WHO). Provision of effective antenatal care: Integrated management of pregnancy and childbirth (IMPAC). Standards for Maternal and Neonatal Care. Geneva: World Health Organisation; 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293995/> (acessado em 26 jun. 2017).
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico. 5 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991; 119:417-23.
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996; 87:163-8.
- International Neonatal Network (INN). The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *The Lancet*. 1993; 342:193-8.
- Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics*. 1993; 915:969-75.
- Almeida MFB, Guinsburg R. Reanimação neonatal em sala de parto: Documento Científico do Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/content/userfiles/image/imagebank/prn-sbp-reanimacaoneonatal-atualizacao-1abr2013.pdf>. Acesso em: 29 dez.2013.
- Sandri F, Ancora G, Lanzoni A, Tagliabue P, Colnaghi M, Ventura ML; et al. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure in newborns of 28-31 weeks gestation: multicentre randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2004; 89:394-8.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
- Yagui ACZ, Vale LAPA, Haddad LB, Prado C, Rossi FS, Deutsch ADA, et al. CPAP em selo d'água versus CPAP com fluxo variável em recém-nascidos com desconforto respiratório: um ensaio controlado randomizado. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87(6):499-504.
- Mazela J, Bonet M, Piedvache A, Pryds O, Truffert P, Jarreau PH, et al. CPAP Failure In Very Preterm Infants In European Regions With Different Respiratory Management Strategies: Results From The Epice Cohort. *Archives of Disease in Childhood*. 2014; 99(Suppl 2):500.

21. Pillai MS, Sankar MJ, Mani K, Agarwal R, Paul VK, Deorari AK. Clinical Prediction Score for Nasal CPAP Failure in Preterm VLBW Neonates with Early Onset Respiratory Distress. *J Trop Pediatr.* 2011; 57:274-9.
22. Gonçalves-Ferri WA, Martinez FE, Caldas JP, Marba ST, Fekete S, Rugolo L, *et al.* Application of continuous positive airway pressure in the delivery room: a multicenter randomized clinical trial. *Braz J Med Biol Res.* 2014; 47:259-64.
23. Malhotra A, Sasi A, Miller SL, Jenkin G, Polglase GR. The Efficacy of Surfactant Replacement Therapy in the Growth-Restricted Preterm Infant: What is the Evidence? *Front Pediatr.* 2014; 2:1-5.
24. Tyson JE, Kennedy K, Broyles S, Rosenfeld CR. The small for gestational age infant: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival? *Pediatrics.* 1995; 95(4):534-8.
25. Drummond S, Souza TS, Lima FG, Vieira, AA. Correlação entre o uso de corticoterapia antenatal, a reanimação e a mortalidade de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2014; 36:211-5.
26. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, *et al.* Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010; 125:1402-9.
27. Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 7.
28. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin COF, Orsini F, *et al.* Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016; 138.
29. Rocha G, Flôr-de-Lima F, Proença E, Carvalho C, Quintas C, Martins T, *et al.* Failure of early nasal continuous positive airway pressure in preterm infants of 26 to 30 weeks gestation. *J Perinatol.* 2013; 33:297-301.
30. Gulczyńska E, Szczapa T, Hożejowski R, Borszewska-Kornacka M K, Rutkowska M. Fraction of Inspired Oxygen as a Predictor of CPAP Failure in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *Neonatology.* 2019; 21:1-8.