

**GUSTAVO YOITI SHINZATO
SABRINA SANTOS GARCIA LUSTOSA**

Administração de surfactante exógeno no recém-nascido em ventilação pulmonar mecânica não invasiva: qual a melhor técnica a ser utilizada?

Monografia de conclusão da Residência Médica em Neonatologia no Hospital Municipal Maternidade-Escola “Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva” (Maternidade-Escola de Vila Nova Cachoeirinha)

São Paulo

2017

**GUSTAVO YOITI SHINZATO
SABRINA SANTOS GARCIA LUSTOSA**

Administração de surfactante exógeno no recém-nascido em ventilação pulmonar mecânica não invasiva: qual a melhor técnica a ser utilizada?

**Monografia de conclusão da Residência Médica em Neonatologia no Hospital Municipal Maternidade-Escola “Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva” (Maternidade-Escola de Vila Nova Cachoeirinha)
Orientadora: Dra. Maria dos Anjos Mesquita**

São Paulo

2017

**HOSPITAL MUNICIPAL MATERNIDADE-ESCOLA
“DR. MÁRIO DE MORAES ALTENFELDER SILVA”
(MATERNIDADE-ESCOLA DE VILA NOVA CACHOEIRINHA)**

**MONOGRAFIA DE CONCLUSÃO DA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM NEONATOLOGIA**

**Diretora Técnica do Hospital
Dra. Cláudia Tanuri**

**Presidente da COREME
Dra. Simone P. Vidotti**

**Coordenador da Residência Médica em Neonatologia
Dra. Kellym Lourena Candotti Liboni**

**GUSTAVO YOITI SHINZATO
SABRINA SANTOS GARCIA LUSTOSA**

Administração de surfactante exógeno no recém-nascido em ventilação pulmonar mecânica não invasiva: qual a melhor técnica a ser utilizada?

BANCA AVALIADORA

Dra. Ana Maria da Cruz

Data da apresentação: 15 de fevereiro de 2017

APROVADO () REPROVADO ()

DEDICATÓRIA

A Deus, primeiramente, por ser o pilar de nossas vidas, por nos trazer alegria e nos dar força para enfrentar qualquer situação que se apresenta diante de nós, nesta longa jornada.

Aos nossos pais, irmãos, marido e filha que, com amor, apoio e compreensão, caminharam conosco para que pudéssemos concluir esta etapa de nossas vidas.

E uma dedicatória especial à nossa orientadora Dr^a Maria dos Anjos Mesquita, que sempre esteve presente, nos ensinando e nos orientando na elaboração de cada detalhe de nosso trabalho.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Características dos estudos selecionados para a revisão narrativa	6
Quadro 2- Resumo dos principais resultados dos estudos avaliados	23

LISTA DE ABREVIATURAS

CALMEST	<i>Catheter and laryngeal mask endotracheal surfactant therapy</i>
COT	Cânula orotraqueal
CPAP	<i>Contínuos positive airway pressure</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DBP	Displasia broncopulmonar
INSURE	<i>Intubation surfactant extubation</i>
LISA	<i>Less invasive surfactant administration</i>
MIST	<i>Minimally invasive surfactant therapies</i>
PEEP	Pressão positiva expiratória final
PubMed	<i>U. S. National Library of Medicine and the National Institute Health</i>
RN	Recém-nascido(s)
SAM	Síndrome de aspiração meconial
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
VMP.....	Ventilação pulmonar mecânica
vs	<i>Versus</i>

RESUMO

Objetivo - Revisar a literatura com a finalidade de se avaliarem as vantagens e desvantagens dos métodos de administração de surfactante exógeno nos recém-nascidos em ventilação mecânica não invasiva.

Fonte de dados – A revisão da literatura foi feita, entre 1972 a 2016, na base de dados *U. S. National Library of Medicine and the National Institute Health* (PubMed) e *Cochrane Library* por meio dos descritores surfactante (*pulmonary surfactant*), recém-nascido (*newborn*), ventilação pulmonar (*pulmonary ventilation*), ventilação não invasiva (*noninvasive ventilation*) e intubação (*intubation*), de forma isolada ou associada. Também foram consultados capítulos de livros de neonatologia, na língua portuguesa. Excluíram-se artigos não disponibilizados na íntegra, duplicados, editoriais, cartas ao editor e opinião de especialistas.

Síntese dos dados – Selecionamos 31 artigos e 8 capítulos de livros de neonatologia, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Na literatura abordada avaliamos as vantagens e desvantagens da administração de surfactante exógeno por meio das técnicas pouco e minimamente invasivas, nos recém-nascidos em ventilação pulmonar mecânica não invasiva.

Conclusões - Não existem diferenças significativas das técnicas pouco e minimamente invasivas de administração de surfactante em relação à duração da ventilação mecânica, uso de oxigênio suplementar e incidência de complicações clínicas maiores.

ABSTRACT

Objective – To review literature in order to evaluate the advantages and disadvantages of exogenous surfactant administration methods in newborns undergoing noninvasive mechanical ventilation.

Data source – Literature review was made from 1972 to 2016, on the National Library of Medicine and the National Institute Health (PubMed) and Cochrane Library database, under the descriptors *pulmonary surfactant*, *newborn*, *pulmonary ventilation*, *noninvasive ventilation*, and *intubation*, either alone or combined. Neonatology book chapters in the Portuguese language were also consulted. Articles not available in full, duplicated, editorials, letters to the editor and experts opinions were excluded for the review.

Summary of the findings – We selected 30 articles and 8 neonatology book chapters, according to the inclusion and exclusion criteria. In the current literature, we assessed the advantages and disadvantages of exogenous surfactant administration through less invasive and minimally invasive methods, in newborns on non invasive mechanical ventilation.

Conclusions – There are no significant differences between less invasive and minimally invasive techniques of surfactant administration regarding duration of mechanical ventilation, supplemental oxygen requirement and the incidence of major clinical complications.

SUMÁRIO

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Lista de quadros	v
Lista de abreviaturas	vi
Resumo	vii
Abstract	viii
1- INTRODUÇÃO	1
2- OBJETIVO	3
3- MÉTODOS	4
4- RESULTADOS	5
5- DISCUSSÃO	7
5.1- Desenvolvimento pulmonar	7
5.2- Surfactante pulmonar	8
5.3- Indicações da reposição exógena de surfactante	9

5.3.1- Síndrome do desconforto respiratório	9
5.3.2- Síndrome de aspiração de mecônio	10
5.3.3- Hemorragia pulmonar	11
5.4- Técnicas de reposição do surfactante exógeno	11
5.4.1- Administração de surfactante exógeno por técnica invasiva	13
5.4.2- Administração de surfactante exógeno por técnica pouco invasiva	13
5.4.3- Administração de surfactante exógeno por técnica minimamente invasiva	14
5.4.3.1- <i>Less invasive surfactant administration</i>	14
5.4.3.2- <i>Minimally invasive surfactant therapies</i>	15
5.4.3.3- <i>Catheter and laryngeal mask endotracheal surfactant therapy</i>	15
5.5- Estudos comparativos das técnicas de administração de surfactante em recém-nascidos em ventilação pulmonar mecânica não invasiva	16
6. CONCLUSÕES	25
7. REFERÊNCIAS	26

1. Introdução

Pesquisa realizada por Neergaard, em 1929, citado por Halliday¹, evidenciou os efeitos da tensão superficial nas propriedades de retração elástica dos pulmões. Seu trabalho, ignorado por décadas, sugeriu a presença de surfactante nos pulmões de recém-nascidos (RN) que, de alguma forma, seria importante durante primeira a respiração do neonato.

Avery e Mead, em 1959, segundo Halliday¹, evidenciou que neonatos que foram a óbito por síndrome do desconforto respiratório (SDR) apresentavam deficiência de surfactante pulmonar.

Em 1972, Enhörning e Robertson², mostraram haver aumento da complacência pulmonar e melhora da expansão alveolar após a administração de surfactante exógeno natural em pulmões de coelhos com 28 dias de gestação, idade em que esses animais ainda não produziram surfactante pulmonar.

Fujiwara et al.³, em 1980, instilaram surfactante bovino modificado, via cânula orotraqueal, em 10 RN submetidos a ventilação pulmonar mecânica (VPM), com idade gestacional entre 28-33 semanas, peso médio de 1500g e diagnóstico de SDR. Observaram, com essa terapia, aumento nos níveis de oxigenação do sangue, diminuição dos níveis de oxigênio inspirado, dos picos de pressão da ventilação e melhora da imagem radiológica dos pulmões desses neonatos.

Após esse trabalho, inúmeros estudos com surfactante foram realizados, principalmente em recém-nascidos com SDR⁴

A administração de surfactante exógeno tornou-se uma rotina na presença dessa doença.⁴ Leva a melhora significativa do prognóstico dos recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório em relação à sobrevida e desenvolvimento de displasia broncopulmonar (DBP).⁵

A terapia de reposição de surfactante é utilizada em diversas patologias neonatais. Está indicada em patologias onde existe deficiência da produção de surfactante, como na SDR, ou nas que ocorre a sua inativação, como na síndrome de aspiração meconial (SAM) e hemorragia pulmonar.^{6,7}

A administração de surfactante exógeno pode ser feita por diversos métodos. Pela técnica que originou essa terapia, o surfactante é administrado

pela cânula orotraqueal (COT) estando o neonato em ventilação pulmonar mecânica invasiva.⁸

Pelo método *intubation-surfactant-extubation* (INSURE), o RN também recebe o surfactante exógeno via COT. É submetido a ventilação com pressão positiva, para melhor distribuição do surfactante, mas logo em seguida é extubado e colocado em ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva contínua das vias aéreas (*continuous positive airway pressure* (CPAP)).^{9, 10}

A ventilação com pressão positiva via COT, mesmo que usada por um curto período de tempo, pode levar a lesão pulmonar.⁹ Visando diminuir essa injúria pulmonar, surgiram outros métodos de administração do surfactante exógeno, conhecidas como minimamente invasivas.¹¹ São elas a *less invasive surfactant administration* (LISA)¹², a *minimally invasive surfactant therapies* (MIST)¹¹ e a *catheter and laryngeal mask endotracheal surfactant therapy* (CALMEST).¹³

Pelos métodos LISA e MIST, o RN é ventilado com CPAP, por meio de uma pronga nasal, e o surfactante é infundido na traqueia por um cateter.¹² No método CALMEST, o neonato é submetido a uma máscara laríngea e um cateter, para a administração do surfactante, é nela posicionado.¹³

Objetivamos, com esta revisão da literatura, verificar se existem vantagens e desvantagens de uma técnica de administração de surfactante exógeno em relação às outras, quando o recém-nascido tem respiração espontânea e está submetido a ventilação pulmonar mecânica não invasiva.

2. Objetivos

2-1- Geral

Fazer uma revisão narrativa sobre o melhor método de administração de surfactante exógeno em recém-nascidos sob ventilação não invasiva, abordando as vantagens e desvantagens de cada um deles.

2-2- Específico

Sugerir um protocolo de administração de surfactante exógeno nos recém-nascidos em ventilação sob pressão positiva contínua nas vias aéreas.

3. Métodos

Foi realizada uma revisão literária narrativa por meio de pesquisa na base de dados *U. S. National Library of Medicine and the National Institute Health* (PubMed) e *Cochrane Library* no período de julho a dezembro de 2016.

Os descritores usados foram selecionados nos Descritores em Ciências da Saúde¹⁴ (DeCS) abrangendo, de forma isolada ou associada, os termos surfactante (*pulmonary surfactant*), recém-nascido (*newborn*), ventilação pulmonar (*pulmonary ventilation*), ventilação não invasiva (*noninvasive ventilation*) e intubação (*intubation*).

Os artigos foram escolhidos pelos seus títulos e/ou resumos e os critérios de inclusão adotados foram o de estarem disponíveis na íntegra, no idioma português e inglês, e terem relação com os métodos de administração de surfactante exógeno. Excluímos os artigos que não estavam disponibilizados na sua forma completa, os duplicados e os que não abrangiam os objetivos da revisão.

Foram selecionados, pela sua importância histórica, artigos publicados entre os anos de 1972 a 2016. Para a comparação entre as vantagens e desvantagens dos métodos de administração de surfactante exógeno em recém-nascidos sob ventilação não invasiva foram selecionados trabalhos científicos publicados nos últimos cinco anos (2012-2016).

Também foram consultadas outras fontes literárias, como livros, na língua portuguesa.

Esta revisão iniciou-se após a sua aprovação pela Comissão Científica e de Fomentos à pesquisa do Hospital Municipal Maternidade – Escola “Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva”. Posteriormente será encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa do mesmo hospital.

5.3.3- Hemorragia pulmonar

A hemorragia pulmonar é definida como a presença de fluido hemorrágico na traqueia, associada a desconforto respiratório grave com necessidade de suporte ventilatório. Ocorre principalmente em prematuros e recém-nascidos com restrição de crescimento intrauterino.⁷

A fisiopatologia da hemorragia pulmonar não está completamente esclarecida, porém está relacionada à presença de edema pulmonar hemorrágico e insuficiência aguda do ventrículo esquerdo. A hipóxia leva a aumento da pressão capilar pulmonar e a lesão do tecido endotelial, com consequente extravasamento de sangue para o parênquima pulmonar.⁷

Na hemorragia pulmonar, a hemoglobina e as proteínas plasmáticas estão associadas à inativação do surfactante alveolar. A administração de surfactante exógeno pode ser usada nestes casos, apesar de não haver consenso na literatura sobre sua eficácia.⁷

5.4- Técnicas de reposição do surfactante exógeno

São pré-requisitos mínimos para a administração de surfactante exógeno a presença de médicos e de enfermagem com experiência nos cuidados de RN em ventilação mecânica, disponibilidade de equipamentos para a monitorização e tratamento de neonatos criticamente doentes, além de disponibilidade de infraestrutura laboratorial e radiológica.⁸

Nas unidades de terapia intensiva neonatal, apesar do uso difundido de surfactante exógeno, seu método de administração ainda permanece um dilema frente aos possíveis efeitos deletérios de uma intubação orotraqueal.^{24, 25}

O apoio respiratório, que as crianças com necessidade de terapia com surfactante recebem, influenciará na sua evolução e no desenvolvimento de sequelas, especialmente na gravidade da displasia broncopulmonar.^{6, 20}

A ventilação mecânica proporciona lesão pulmonar, principalmente em um pulmão com imaturidade estrutural e bioquímica.^{18, 24}

Devido à alta morbidade associada à ventilação mecânica invasiva, diversos pesquisadores têm buscado alternativas para minimizar o uso e tempo dessa terapia.²⁶

O uso de CPAP, em neonatos com respiração espontânea, é considerado o melhor método de abordagem do suporte respiratório quando comparado com a intubação orotraqueal, sobretudo em RN com idade gestacional abaixo de 30 semanas.²⁴

O modo de ventilação não invasiva por CPAP corresponde à aplicação de pressão contínua nas vias aéreas de recém-nascidos com respiração espontânea, por meio de uma pronga nasal. Essa pressão ajuda na manutenção da capacidade residual funcional, prevenindo o colapso dos alvéolos no final da expiração, reduzindo o esforço respiratório e diminuindo a formação de atelectasias pulmonares.²⁷

Estudo de Ceylan et al.¹⁹, englobando 109 RN com idade gestacional menor que 32 semanas, comparou a administração de surfactante associada à CPAP e à ventilação pulmonar mecânica invasiva. Mostrou que o uso de surfactante, em prematuros com SDR e ventilados sob CPAP, reduziu o tempo de ventilação pulmonar mecânica.

Atualmente, a estratégia primária da ventilação consiste em usar o CPAP nasal, visando diminuir o risco de morte e de broncodisplasia e de diminuir o tempo de ventilação mecânica.^{18, 28, 29}

O surfactante exógeno administrado por via traqueal deve espalhar-se de modo rápido e de maneira eficaz na interface ar-líquido alveolar, distribuindo-se de maneira homogênea nos dois pulmões. A instilação rápida do surfactante pode levar, de forma momentânea, a queda dos níveis de saturação e bradicardia e, em certos casos, à obstrução severa das vias aéreas, hemorragia pulmonar, pneumotórax e hipertensão pulmonar.³⁰

São descritos dois métodos para se administrar surfactante nas vias aéreas pulmonares: infusão em *bolus*, em uma ou mais alíquotas, ou infusão lenta contínua. A administração em *bolus* oferece uma distribuição alveolar mais homogênea com rápida recuperação da saturação e complacência pulmonar. Apesar de provocar mais oscilações na pressão arterial sistêmica, com queda dos níveis pressóricos, a distribuição do surfactante e os efeitos

nas trocas gasosas são superiores na instilação em *bolus* e, assim, este método permanece sendo o de escolha.^{8, 30}

5.4.1- Administração de surfactante exógeno por técnica invasiva

A administração de surfactante exógeno de maneira invasiva foi a primeira técnica recomendado. Esta se faz por meio de uma cânula traqueal com interrupção ou não da ventilação pulmonar mecânica invasiva.⁸

Quando a VPM é interrompida, o surfactante é ministrado por meio de uma sonda gástrica ou de aspiração traqueal inserida na cânula traqueal. Após a instilação do surfactante, o RN é ventilado com balão auto-inflável por 30 segundos. A interrupção da VPM durante a instilação do surfactante relaciona-se a variações no fluxo sanguíneo cerebral aumentando, assim, os riscos de hemorragia peri/intraventricular e de lesões isquêmicas cerebrais.⁸

Sem interrupção da VPM o surfactante é administrado por uma abertura lateral no conector da cânula traqueal ou por meio de uma cânula traqueal de duplo lúmen.⁸

Com a interrupção ou não da ventilação, após a administração do surfactante o RN é mantido na ventilação pulmonar invasiva.³¹

5.4.2- Administração de surfactante exógeno por técnica pouco invasiva

Em 1990, Victorin et al.¹⁰, na Suécia, realizaram um estudo piloto onde administraram surfactante exógeno em 14 prematuros com peso de nascimento igual ou menor a 1500g, com diagnóstico de SDR, respiração espontânea e em ventilação não invasiva por meio do CPAP. Ministraram-no por meio da técnica denominada INSURE. Esta consistiu na intubação do RN, com cânula orotraqueal, administração do surfactante pela mesma, auxiliada por ventilação com balão autoinflável, seguido da extubação e recolocação da criança no CPAP.

Esse estudo mostrou melhora dos níveis de pressão de oxigênio e saturação de oxigênio após dois minutos da terapia com surfactante. Esta melhora manteve-se por aproximadamente 72h e as crianças não apresentaram nenhuma seqüela.¹⁰

O método *intubation-surfactant-extubation* é considerado uma modificação da técnica convencional de administração de surfactante exógeno, pois o RN é intubado com COT, pela qual recebe a terapia. Porém, é extubado logo em seguida. Essa técnica também requer a realização de ventilação com pressão positiva para melhor distribuição do surfactante. Esta ventilação, mesmo que administrada por um curto período de tempo, pode levar a lesão pulmonar.⁹

No método INSURE, a necessidade de drogas pré-intubação, efeitos colaterais e as dificuldades em se proceder à extubação, logo após a administração do surfactante, foram fundamentais para a procura de novos métodos considerados minimamente invasivos para a realização dessa terapia de reposição.¹¹

5.4.3- Administração de surfactante exógeno por técnica minimamente invasiva

As técnicas de administração de surfactante conhecidas como minimamente invasivas têm como objetivo repor o surfactante pulmonar sem necessidade de intubar o recém-nascido e, sobretudo, sem a necessidade de ventilação pulmonar mecânica invasiva.¹¹

5.4.3.1- *Less invasive surfactant administration*

O método de Cologne ou *less invasive surfactant administration* foi descrito pela primeira vez por Kribs et al.¹² em 2007, na Alemanha.

Pelo método LISA, a traqueia é visualizada por laringoscopia direta. Um cateter flexível, próprio para administração de dieta enteral, com 0.04 French de diâmetro, é nela inserido após ter sido marcado, a 1,5cm da extremidade

distal, e conectado a uma seringa com surfactante. A marca do cateter é posicionada no nível das cordas vocais, com o auxílio de uma pinça de Magill. O laringoscópio é removido e o cateter é mantido na posição com ajuda dos dedos do médico. O surfactante é instilado pelo cateter durante 1-3 min. Ao término do procedimento, a sonda orogástrica é aspirada para se assegurar que o surfactante não tenha sido administrado no estômago do RN.¹²

Durante e após a ministração do surfactante pelo método LISA o RN é mantido em CPAP. O uso de atropina, sedação e analgesia é opcional.¹²

5.4.3.2- Minimally invasive surfactant therapies

Em 2011, Dargarville et al.³², na Austrália, introduziram o método de Hobart ou MIST de administração de surfactante exógeno. Nele um cateter mais rígido e de fácil manipulação é utilizado para a administração do surfactante. Cerca de 1-1,5cm deste cateter é introduzido na traqueia, sob laringoscopia direta, sem auxílio de nenhuma pinça. Após a retirada do laringoscópio, o cateter é fixado, e o surfactante é por ele instilado, em 2-4 *bolus* com duração de 15 a 30 segundos cada um.

Durante a administração de surfactante, o RN é retirado do CPAP nasal e nele reacoplado logo após o término da terapia e remoção do cateter.³²

As diferenças entre o método Hobart e o de Cologne são que, no primeiro, o cateter é mais rígido, não usa pinça para o seu posicionamento na traqueia e o neonato é retirado do CPAP durante a instilação do surfactante.³²

Pelo método MIST evita-se o trauma das vias aéreas superiores e das cordas vocais.^{11, 32}

5.4.3.3- Catheter and laryngeal mask endotracheal surfactant therapy

Em 2016, Vannozzi et al.¹³ descreveram um método MIST modificado de administração de surfactante, denominado *catheter and laryngeal mask endotracheal surfactant therapy*.

No método CALMEST, o recém-nascido é mantido em CPAP por 30 minutos para recrutamento pulmonar. Após esse período, uma máscara laríngea é posicionada no neonato e, por ela, um cateter fino é introduzido. A medida do cateter é calculada somando-se o número seis ao peso do RN, em quilogramas. A posição do cateter é verificada por um capnógrafo conectado na sua extremidade. A administração de surfactante é realizada em *bolus* de 1ml cada. Durante o procedimento o RN é mantido em CPAP acoplado à máscara laríngea e, logo após a sua retirada, a ventilação não invasiva pela pronga nasal é reinstalada.¹³

Não existe necessidade de analgesia ou de sedação durante a administração de surfactante por este método. Uma abordagem minimamente invasiva é usada, evitando-se a laringoscopia e o uso de pré-medicações, o que leva a redução do estresse neonatal.¹³

5.5- Estudos comparativos das técnicas de administração de surfactante em recém-nascidos em ventilação pulmonar mecânica não invasiva

Diversos autores, em diversos países, realizaram estudos onde compararam os desfechos da administração exógena de surfactante, em recém-nascidos submetidos a CPAP. Esses trabalhos avaliam, principalmente, o tempo de ventilação pulmonar mecânica e de oxigenoterapia e o desenvolvimento de complicações a curto e a longo prazo. Entre esses estudos destacamos os que se seguem abaixo. Em todas as crianças desses trabalhos, o surfactante usado foi um composto de fração fosfolipídica de pulmão porcino.

Kanmaz et al.⁹ em 2013, na Turquia, publicaram estudo randomizado controlado onde compararam as técnicas INSURE e LISA de administração de surfactante exógeno.

Os autores acima citados, entre dezembro 2010 a dezembro de 2011, estudaram 200 RN com menos de 32 semanas de idade gestacional, com SDR e necessidade de CPAP nasal, com pressão positiva expiratória final de 5-7cmH₂O e FiO₂ maior ou igual a 40%, nas primeiras duas horas de vida, para manter uma saturação de oxigênio entre 85% a 92%. Todos esses RN

receberam surfactante exógeno na dose de 100mg/kg. Os resultados desse estudo mostraram que a necessidade e a duração da ventilação mecânica foram menores no grupo LISA em relação ao grupo INSURE (30% *versus* (vs) 45% $p=0,02$, RR – 0,52, 95% IC – 0,94 a 0,29). A incidência nas morbidades como enterocolite necrosante (5% vs 6%), hemorragia intraventricular (10% vs 16%), retinopatia da prematuridade (3% vs 4%), pneumotórax (7% vs 10%) foram muito similares nos dois grupos estudados ($p>0,05$). Já a incidência de DBP moderada a grave foi maior no grupo INSURE (20% vs 10,3%, $p=0,009$).⁹

Klebermass-Schrehof et al.³³, na Áustria, publicaram um estudo em 2013, onde ponderaram os resultados da técnica de administração de surfactante pelo método LISA e INSURE em prematuros com idade gestacional entre 23-28 semanas incompletas. O primeiro método foi usado em 224 neonatos, nascidos entre 01/2009 e 06/2011 e o segundo em 182 RN, nascidos entre 01/2005 e 12/2007. As crianças do grupo LISA receberam 20mg/kg de citrato de cafeína, 10 minutos após o nascimento.

Este trabalho mostrou diferença estatística significativa na sobrevivência dos RN submetidos ao método LISA vs os do INSURE (75,8% vs 64,1%, $p=0,002$), redução da incidência de hemorragia intraventricular (28,1% vs 45,9%, $p<0,0001$) e necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida (69,7% vs 76,9%, $p=0,002$). Em contrapartida, foi observada aumento de persistência do canal arterial e da retinopatia da prematuridade non neonatos do método LISA.³³

Klebermass-Schrehof et al.³³, concluíram que o uso do método LISA é viável, efetivo e seguro mesmo em prematuros extremos, sem aumento da morbidade e mortalidade. A administração de 200mg/kg de surfactante pelo cateter fino durante respiração espontânea no CPAP com 5-8cmH₂O, mesmo em prematuros com idade gestacional de 23-28 sem, está associada a menor tempo de VPM e de efeitos adversos.

Estudo de Kribs et al.³⁴, randomizado controlado, de 2015, com 211 RN, comparou a técnica de administração de surfactante LISA com INSURE. Esse estudo, realizado entre abril de 2009 a junho de 2012, na Alemanha, incluiu RN de 23-26 6/7 semanas de idade gestacional que, com 10-120 minutos de vida, respiravam de maneira espontânea e tinham o diagnóstico de SDR. Essas crianças foram acompanhadas até 36 semanas de idade gestacional corrigida.

No estudo dos pesquisadores acima, os RN receberam surfactante na dose de 100mg/kg. Os que o receberam pelo método LISA, continuaram no CPAP com pressão de 5-8cmH₂O até 96 horas de vida. Este foi suspenso quando a criança não apresentasse sinais de dispnéia e tivesse oxigenação adequada com pressão de 5cmH₂O e FiO₂ de 21%. Os do grupo INSURE só foram extubados quando estavam submetidos a FiO₂ menor ou igual a 30% e a pressão média das vias aéreas menor 10cmH₂O.³⁴

Nos dois métodos de administração de surfactante, indicaram intubação se houve necessidade de FiO₂ maior que 45% em CPAP há mais de duas horas para obter PaO₂ maior que 45mmHg, acidose respiratória com pH menor que 7,15 ou apnéia severa.³⁴

Nesse estudo de Kribs et al.³⁴, 67,3% dos RN do grupo LISA e 58,7% do INSURE não apresentaram DBP. A redução do risco absoluto foi de 8,6% (95% IC, - 5% a 21,9%; p=0,20). Não houve diferença significativa em relação à duração da ventilação mecânica, uso de oxigênio suplementar, incidência de hemorragia pulmonar, leucomalácia, enterocolite necrosante e retinopatia da prematuridade nos dois grupos. A incidência de pneumotórax foi menor no grupo da técnica LISA (4,8% vs 12,6%, p=0,04) em relação ao grupo INSURE. O mesmo ocorreu na incidência de hemorragia intraventricular (10,3% vs 22,1%, p=0,02). Assim, concluíram que a técnica LISA não mostrou superioridade em relação ao desenvolvimento da DBP quando comparada com a INSURE, mas mostrou uma redução em relação ao barotrauma e sangramento cerebral.

Estudo randomizado controlado de Bao et al.³⁵, realizado na China, no período de janeiro a dezembro de 2012, com publicação em 2015, comparou a técnica LISA com método INSURE. O total de RN estudados foi de 90, sendo 47 no grupo LISA e 43 no grupo INSURE. Foram critérios de inclusão RN prematuros de 28-32 semanas de idade gestacional, com SDR e necessidade de surfactante até 2 horas após o nascimento. Foram excluídos RN com anomalias congênitas afetando a função pulmonar e os que necessitaram de intubação orotraqueal na sala de parto ou antes do diagnóstico de SDR.

Bao et al.³⁵ instituíram uma ventilação não invasiva nas crianças, com pressão de 5-8cmH₂O e FiO₂ de acordo com a necessidade respiratória e oximetria de pulso. RN com necessidade de pressões maiores que 7cmH₂O e

exógeno ocorreu em 35,6% dos RN no grupo MIST vs 6,5% dos do grupo INSURE ($p=0,003$). Segundo os autores, isso provavelmente ocorreu por ter sido usada metade da dose de surfactante nos RN do grupo MIST em relação aos do outro grupo.³⁷

A técnica de administração de surfactante pelo método MIST e INSURE foi comparada no estudo de Candela et al.³⁸, publicado em 2016. Este estudo foi realizado na Espanha, com 19 RN com idade gestacional entre 25-34 semanas, que evoluíram com SDR com necessidade de surfactante exógeno, o qual foi administrado pelo método MIST. O grupo controle constitui-se de 28 neonatos, com idade gestacional entre 25-34 semanas, que haviam recebido surfactante pelo método de INSURE. Em ambos os métodos usaram CPAP inicial com PEEP entre 5-8 cmH₂O.

Todos os RN do grupo MIST e 75% do grupo INSURE receberam betametasona para maturação pulmonar. A média de tempo para a administração de surfactante após o nascimento foi de 30 minutos e a dose administrado foi de 200mg/kg. Durante as primeiras 72h de vida, 58% dos RN do grupo MIST não necessitaram de intubação orotraqueal vs 42% no grupo INSURE, porém sem diferença estatística significativa. O tempo de internação hospitalar em unidade intensiva neonatal, duração de oxigenoterapia, do suporte ventilatório e da intubação orotraqueal também não mostraram diferença significativa entre os dois grupos.³⁸

Não houve diferença quando analisadas as incidências de mortalidade e de doenças como broncodisplasia, persistência do canal arterial, pneumotórax, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular e retinopatia da prematuridade, provavelmente pelo número pequeno de recém-nascidos do estudo.³⁸

Candela et al.³⁸ concluíram que a administração de surfactante pela técnica MIST tem sido um grande avanço no tratamento de deficiência de surfactante em prematuros. Essa técnica usa método minimamente invasivo, respeita a integridade do sistema respiratório do recém-nascido e não requer ventilação mecânica, o que reduz os riscos inerentes ao seu procedimento.

A comparação dos resultados dos dois últimos estudos, sobre a efetividade da administração de surfactante pela técnica MIST e INSURE, é difícil, uma vez que a maioria das crianças do estudo de Candela et al.³⁸

receberam corticoide antenatal. Este, sabidamente, amadurece os pulmões e outros órgãos fetais, levando a menor chance de desenvolvimento e complicações pós-natais. Mesmo assim, parece não ter havido diferença em relação às complicações, tempo de ventilação mecânica e oxigenoterapia do estudo em que foi usado corticoide e naquele que não foi usado.

Como os próprios autores comentam, a necessidade de uma segunda dose de surfactante e o maior tempo de ventilação nas crianças do grupo MIST, do estudo de Aguar et al.³⁷, com grande probabilidade deveu-se ao uso de uma dose menor de surfactante nessas crianças, em relação às outras do mesmo estudo.

Não encontramos nenhum estudo comparativo entre a técnica de administração de surfactante pelo método CALMEST e pelos outros métodos de administração de surfactante em RN em CPAP. Talvez isso se deva ao fato da descrição desse método ter sido feita em 2016.

Também não encontramos qualquer trabalho comparando a técnica LISA e MIST de infusão de surfactante, nas bases de dados usadas.

Os trabalhos consultados só avaliaram as diferentes técnicas de administração de surfactante exógeno em prematuros com SDR. Provavelmente, isso ocorreu pelo fato dessa doença ser a que mais tem indicação dessa terapia de reposição no período neonatal.

No quadro 2 encontram-se resumidos os principais achados dos estudos avaliados.

Quadro 2- Resumo dos principais resultados dos estudos avaliados

Trabalho	População	Administração de surfactante	2º dose de surfactante	VM \leq 72h de vida	Tempo de O ₂	HPIV	DBP	PCA	ROP	Mortalidade	Conclusão dos autores
Kannmaz H et al. ⁹ , 2013	200 RN PT IG <32 sem	LISA X INSURE	NA	< no LISA (p=0,02)(*)	< LISA	Igual	< no LISA (p=0,009)(*)	Igual	Igual	Igual	O método LISA é viável para o tratamento de SDR em RN EBP. Reduziu a necessidade e tempo de VM, e taxas de DBP em prematuros.
Klebermass-Schrehof K et al. ³³ , 2013	224 RN PT IG 23-27 sem	LISA X INSURE	Igual	< no LISA (p<0,001)(*)	< no LISA (p=0,002)(*)	< no LISA (p<0,0001)(*)	Igual	> no LISA	> no LISA	Igual	Administração de surfactante pelo cateter fino durante respiração espontânea no CPAP, mesmo em PT IG 23-27/sem está associada a menor tempo de VM e efeitos adversos.
Kröns et al. ³⁴ , 2015	211 RN PT IG 23-26 6/7 sem	LISA X INSURE	NA	< no LISA (p<0,001)(*)	Igual	< no LISA (p=0,02)(*)	Igual	Igual	Igual	Igual	Apesar de o método LISA apresentar menor incidência de DBP, os resultados não foram estatisticamente significativos.
Bao et al. ³⁵ , 2015	90 RN PT IG 28-32 sem	LISA X INSURE	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Não mostrou diferença significativa entre os métodos.

VM (ventilação mecânica); O₂ (oxigênio); HPIV (hemorragia peritricaventricular); DBP (displasia broncopulmonar); PCA (persistência do canal arterial); ROP (retinopatia da prematuridade); RN (recém-nascido); PT (pré-termo); IG (idade gestacional); sem (semanas); LISA (less invasive surfactant therapies); INSURE (intubation-surfactant-extrubation); NA (não se aplica); SDR (síndrome do desconforto respiratório); EBP (extremo baixo peso); CPAP (continuous positive airway pressure); (*) significativo

Quadro 2- Resumo dos principais resultados dos estudos avaliados (continuação)

Trabalho	População	Administração de surfactante	2º dose de surfactante	VM ≤ 72h de vida	Tempo de O ₂	HPIV	DBP	PCA	ROP	Mortalidade	Conclusão dos autores
Mohamma-dizadeh et al. ³⁶ , 2015	38 RN PT IG<34 sem e PN 1000-1800g	LISA X INSURE	Igual	Igual	< no LISA (p=0,018)(*)	Igual	Igual	NA	NA	Igual	Administração de surfactante pelo cateter fino teve eficácia, viabilidade e segurança semelhantes à administração pela COT.
Aguar M et al. ³⁷ , 2013	75 RN PT IG 24 – 35 6/7 sem	MIST X INSURE	> MIST (p=0,003)(*)	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Administração de surfactante pelo método MIST vs INSURE não mostrou diferença significativa nos critérios estudados.
Candela FJ et al. ³⁸ , 2016	44 RN PT IG 25-34 sem	MIST x INSURE	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Igual	Não houve diferença estatisticamente significativa nos critérios estudados.

VM (ventilação mecânica); O₂ (oxigênio); HPIV (hemorragia peri-intraventricular); DBP (displasia broncopulmonar); PCA (persistência do canal arterial); ROP (retinopatia da prematuridade); RN (recém-nascido); PT (pré-termo); IG (idade gestacional); sem (semanas); PN (peso ao nascer); LISA (less invasive surfactant therapies); INSURE (intubation-surfactant-extrubation); NA (não se aplica); COT (cânula orotraqueal); MIST (minimally invasive surfactant therapies); vs (versus); (*) significati

6. Conclusões

Por meio desta revisão narrativa, concluímos que, comparando a administração de surfactante por técnica pouco invasiva (INSURE) com as minimamente invasivas (LISA e MIST):

- não existem diferenças significativas em relação à duração da ventilação mecânica e do uso de oxigênio suplementar segundo a maioria dos estudos consultados;

- a maioria dos trabalhos examinados mostram que não existem diferenças significativas na incidência de complicações maiores como hemorragia intraventricular, leucomalácia, hemorragia pulmonar, enterocolite necrosante e mortalidade;

- a maioria dos estudos diz que a incidência de displasia broncopulmonar é estatisticamente semelhante.

Parece não haverem vantagens e/ou desvantagens de um método, pouco ou minimamente invasivo de administração de surfactante, em relação aos outros, nos recém-nascidos em ventilação pulmonar mecânica não invasiva. Por esse motivo, a indicação do método a ser usado na administração do surfactante depende da experiência individual de cada médico neonatologista. Este deverá seguir o protocolo do serviço em relação a quando administrar esse fármaco.

7. Referências

- 1- Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol.* 2008 May;28 Suppl 1:S47-56.
- 2- Enhörning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics.* 1972 Jul;50(1):58-66
- 3- Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* 1980:55-9.
- 4- Beppu OS. Surfactante pulmonar. In: Kopelman B, Miyoshi M, Guinsburg R, editores. *Distúrbios respiratórios no período neonatal.* São Paulo: Atheneu; 1998.p.33-43.
- 5- Herting E. Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum Dev.* 2013 Nov;89(11):875-80.
- 6- Segre CAM, Panzarin R. Síndrome do Desconforto Respiratório do Recém-Nascido. Doença de Membranas Hialinas. In: Segre CAM, Costa HPF, Lippi UG. *Perinatologia. Fundamentos e Prática.* 3ª edição. São Paulo: Sarvier;2015.p.925-6.
- 7- Breuel PAF, Tanuri C. Hemorragia pulmonar. In: Segre CAM, Costa HPF, Lippi UG. *Perinatologia. Fundamentos e Prática.* 3ª edição. São Paulo: Sarvier;2015.p.942-4.
- 8- Miyoshi MH, Guinsburg R. Desenvolvimento e crescimento pulmonar perinatal. In: Kopelman B, Miyoshi M, Guinsburg R, editores. *Distúrbios respiratórios no período neonatal.* São Paulo: Atheneu;1998.p.11-4.

- 9- Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant Administration via Thin Catheter During Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2013 Jan;131:e502-9.
- 10- Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease - a pilot study. *Biol Neonate*. 1990;58(3):121-6.
- 11- Dargarville PA, Aiyappan A, De Paoli AG. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Mar;98(2):122-6.
- 12- Kribs A, Pillekamp F, Hunseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age ≤ 27 weeks). *Paediatr Anaesth*. 2007;17(4):364-9.
- 13- Vannozzi I, Ciantelli M, Moscuza F, Scaramuzzo RT. Catheter and Laryngeal Mask Endotracheal Surfactant Therapy: the CALMEST approach as a novel MIST technique. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016 Nov;25:1-3.
- 14- Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. 2016 [acesso em 04 de julho de 2016]. Disponível em: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
- 15- Chakraborty M, Kotecha S. Pulmonary surfactant in newborn infants and children. *Breathe*. 2013;9:476-88.
- 16- Miyoshi MH, Guinsburg R. Desenvolvimento e crescimento pulmonar perinatal. In: Kopelman B, Miyoshi M, Guinsburg R, editores. *Distúrbios respiratórios no período neonatal*. São Paulo: Atheneu; 1998.p.11-4.
- 17- Badiee Z, Naseri F, Sadeghnia A. Early versus delayed initiation of nasal continuous positive airway pressure for treatment of respiratory distress

- syndrome in premature newborns: A randomized clinical trial. *Adv Biomed Res.* 2013 Mar;2:4.
- 18- Aguar M, Nuñez A, Cubells E. Administration of surfactant using less invasive techniques as a part of a non-aggressive paradigm towards preterm infants. *Early Human Developmente.* 2014 Dez;(90):S57-9.
- 19- Ceylan A, Gezer S, Demir N, Tuncer O. The importance of administration of early surfactant and nasal continuous positive airway pressure in newborns with respiratory distress syndrome. *Turk Pediatri Ars.* 2014 Sep;49(3):192-7.
- 20- Sadek LSR. Bases fisiopatológicas das insuficiências respiratórias. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Procynoy RS, Leone CR, organizadores. PRORN Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 1. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2004.p.9-39. (Sistema de Educação Continuada Distância,v.2)
- 21- Carvalho L, Cardoso LEMB. In: Neonatologia. Vaz FAC, Diniz EMA, Ceccon MEJR, Krebs VLJ, editores. Diagnóstico diferencial das doenças respiratórias no período neonatal. Barueri: Manole; 2011.p.115-20.
- 22- Polin RA, Carlo WA. Committee on fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* 2014;133:156-63.
- 23- Jeronimo C, Oliveira E, Ikuno ., Manin M. Síndrome de Aspiração de Mecônio. *Perinatologia, fundamentos e prática.* 3ª edição. São Paulo: Sarvier; 2015.p.936-42.
- 24- Dargaville PA. CPAP, Surfactant, or Both for the Preterm Infant. Resolving the Dilemma. *JAMA Pediatr.* 2015;169(8):715-7.

- 25- Nouraeyan N, Lambrinakos-Raymond A, Leone M, Sant'Anna G. Surfactant administration in neonates: A review of delivery methods. *Can J Respir Ther.* 2014; 50(3):91-5.
- 26- Keenan SP, Sinuff T, Burns KEA. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal.* 2011;183(3):195-214.
- 27- Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD000143.
- 28- Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2016 Dec;175(12):1933-42.
- 29- Eibisberger M, Resch E, Resch B. Surfactant replacement therapy in extremely low gestational age newborns. *Indian Pediatr.* 2015 Mar 8;52(3):227-30.
- 30- Tarawneh A, Kaczmarek J, Bottino MN, Sant'Anna GM. Severe airway obstruction during surfactant administration using a standardized protocol: A prospective, observational study. *J Perinatol.* 2012;32:270-5.
- 31- Nayeri F, Esmaeilnia-Shirvani T, Aminnezhad M, Amini E. Comparison of INSURE method with conventional mechanical ventilation after surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: therapeutic challenge. *Acta Medica Iranica.* 2014;52(8):596-600.
- 32- Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:243-8.

- 33- Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A. Less Invasive Surfactant Administration in Extremely Preterm Infants: Impact on Mortality and Morbidity. *Neonatology*. 2013;103:252-8.
- 34- Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C. Trial Investigators. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2015 Aug;169(8):723-30.
- 35- Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatr*. 2015 Mar;15:21.
- 36- Mohammadizadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcomes. *J Res Pharm Pract*. 2015;4:31-6.
- 37- Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutierrez A, Vento M. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatr*. 2014 Jun;103(6):e229-33.
- 38- Candela FJ, Vizcaíno DC, Ferrández BMJ, Serrano RMI, Vázquez GC. Surfactant replacement therapy with a minimally invasive technique. Experience in tertiary hospital. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Feb;84(2):79-84.