

NÚMERO: 012/2012
DATA: 16/12/2012
ATUALIZAÇÃO: 01/08/2014

ASSUNTO: Prescrição de Surfactante Pulmonar na Síndrome de Dificuldade Respiratória do Recém-nascido
PALAVRAS-CHAVE: Surfactante Pulmonar
PARA: Médicos do Sistema de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de Janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

NORMA

1. A administração de surfactante pulmonar está indicada nos recém-nascidos (RN) pré-termo entubados e ventilados com evidência de síndrome de dificuldade respiratória (SDR) por défice de surfactante (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) ^(1,13,14,15,16).
2. A administração profilática de surfactante pulmonar aos RN pré-termo (idealmente nos primeiros 30 minutos de vida) está indicada se a idade gestacional (IG) for inferior ou igual a 26 semanas (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) ^(1,13,14,15,16).
3. Os RN pré-termo submetidos a ventilação não invasiva (VNI), como método inicial de suporte respiratório, devem receber terapêutica seletiva com surfactante pulmonar nas primeiras 12 horas de vida, idealmente nas primeiras 2 horas de vida, se apresentarem sinais clínicos e radiológicos compatíveis com SDR e um dos seguintes (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) ^(1,8,9,10,11):
 - a) Necessidades crescentes de oxigénio (FiO₂ superior ou igual a 40-50%) para SpO₂ alvo adequadas à IG;
 - b) Acidose respiratória com pH <7,2.
4. Os RN com síndrome de aspiração meconial (SAM), entubados e ventilados com índice de oxigenação (IO) superior a 15, têm indicação para administração de surfactante (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) ^(1,8,18,21).
5. Os RN entubados com indicação para administração profilática de surfactante devem receber, previamente, sedação e analgesia adequada de acordo com os protocolos estabelecidos em cada unidade funcional ^(1,8,13).
6. A via de administração de surfactante é intratraqueal em bólus (Nível de Evidência A, Grau de recomendação I) ^(1,8,13).

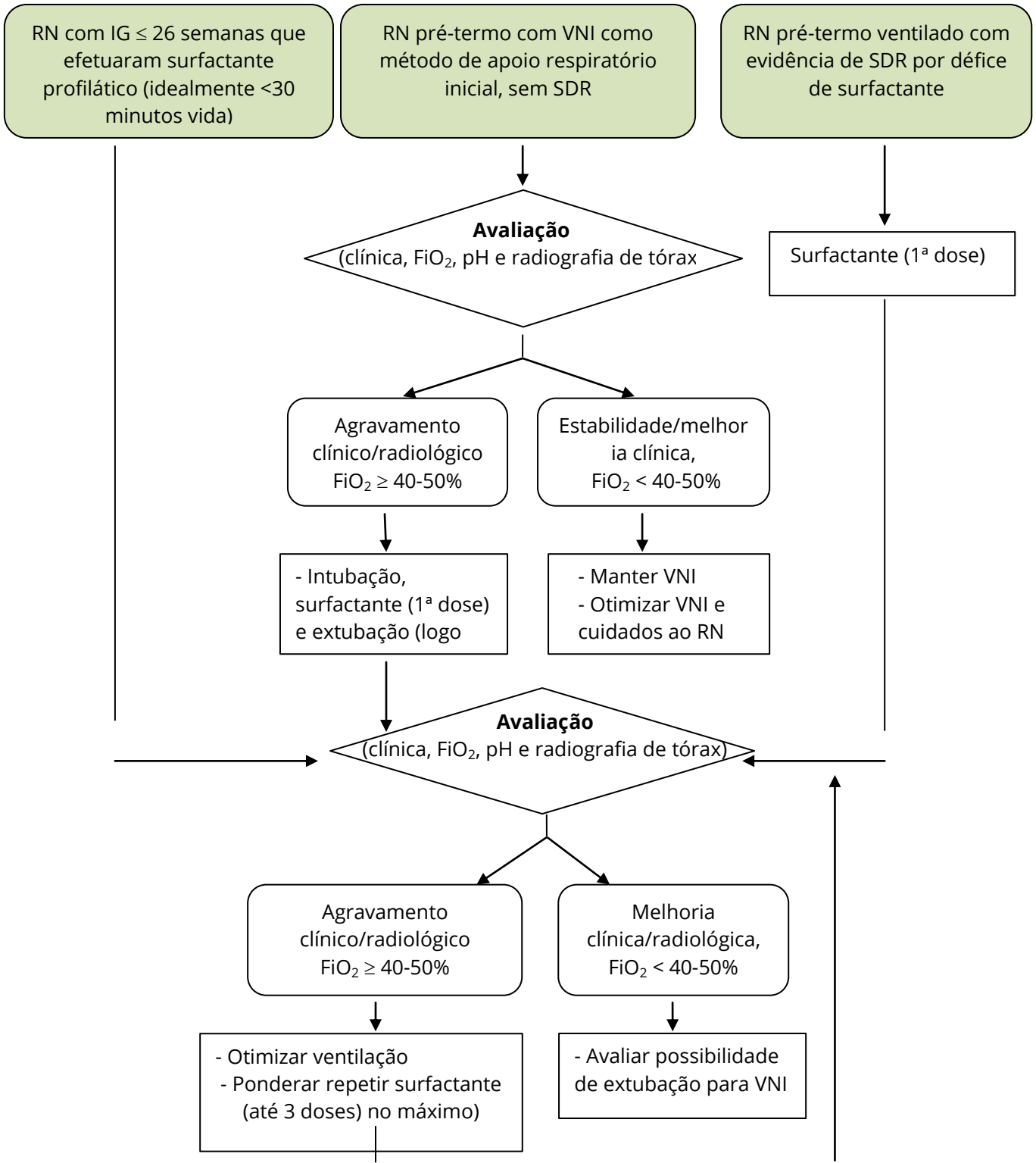
7. A dose inicial de surfactante natural porcino (poractant alfa - Curosurf®) é 100 a 200 mg/Kg e doses subsequentes 100 mg/Kg (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^(1,8,13).
8. As múltiplas doses de surfactante (máximo de 3), estão reservadas para os RN com evidência de SDR com necessidade persistente de $FiO_2 > 40-50\%$ para SpO_2 alvo de acordo com a IG ou com necessidade de ventilação mecânica (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^(13,30).
9. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

10. O algoritmo clínico

Administração de Surfactante Pulmonar na Síndrome de Dificuldade Respiratória do Recém-nascido

Idealmente nas primeiras 2h vida

Idealmente 2-12h vida, até 72 h vida



11.O instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica da Norma " Prescrição de Surfactante Pulmonar na Síndrome de Dificuldade Respiratória do Recém-nascido"				
Unidade: -----				
Data: __/__/__		Equipa Auditora:		
1: Prescrição de Surfactante Pulmonar				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a administração de surfactante pulmonar é prescrita no recém-nascido (RN) pré-termo entubados e ventilados com evidência de síndrome de dificuldade respiratória (SDR) por défice de surfactante				
Existe evidência de que a administração profilática de surfactante pulmonar ao RN pré-termo (idealmente nos primeiros 30 minutos de vida) é prescrita se a idade gestacional (IG) for inferior ou igual a 26 semanas de suporte respiratório, é prescrita terapêutica seletiva com surfactante pulmonar nas primeiras 12 horas de vida, idealmente nas primeiras 2 horas de vida, se apresentarem sinais clínicos e radiológicos compatíveis com SDR e um dos seguintes: necessidades crescentes de oxigénio (FiO2 superior ou igual a 40-50%) para SpO2 alvo adequadas à IG; acidose respiratória com pH <7,2				
Existe evidência de que no RN com síndrome de aspiração meconial (SAM), entubados e ventilados com índice de oxigenação (IO) superior a 15, é prescrita surfactante				
Existe evidência de que no RN entubado com indicação para administração profilática de surfactante é prescrito, previamente, sedação e analgesia adequada de acordo com os protocolos estabelecidos em cada unidade funcional				
Existe evidência de que a via de administração de surfactante prescrita é intratraqueal em bólus				
Existe evidência de que a dose inicial prescrita de surfactante natural porcino (poractant alfa - Curosurf) é 100 a 200 mg/Kg e doses subsequentes 100 mg/Kg				
Existe evidência de que as múltiplas doses de surfactante (máximo de 3), só são prescritas no RN com evidência de SDR com necessidade persistente de FiO2>40-50% para SpO2 alvo de acordo com a IG ou com necessidade de ventilação mecânica				
Sub-Total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	0%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

12. A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão de 16/12/2012 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.
13. A presente Norma é complementada com o seguinte texto de apoio que orienta e fundamenta a sua implementação.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

TEXTO DE APOIO

Conceito, definições e orientações

- A. As unidades de cuidados intensivos e unidades de neonatologia que administram surfactante a RN, devem estar aptas a prestar cuidados diferenciados a RN de alto risco, com profissionais de saúde aptos a cuidar de RN ventilados e treinados na administração de surfactante pulmonar, bem como a lidar com as complicações inerentes.
- B. Os RN entubados para administração profilática de surfactante devem receber, previamente, sedação e analgesia adequada de acordo com os protocolos estabelecidos em cada Unidade.
- C. Aos RN pré-termos que tenham efetuado maturação pulmonar completa e não necessitem de intubação ao nascimento e permaneçam clinicamente estáveis pode não ser administrado surfactante profilático.
- D. Após intubação traqueal e administração de surfactante, dever-se-ão efetuar todos os esforços no sentido de promover uma extubação precoce e em segurança. Quando em VNI, devem ser tomados pelos profissionais de saúde todos os cuidados no sentido de diminuir os fatores que podem levar à falência da VNI.
- E. Admite-se a administração até 3 doses de surfactante, sendo a 2.^a e 3.^a doses administradas até às 72 horas de vida, preferencialmente entre as 4 a 6 horas após a primeira dose.
- F. A contraindicação absoluta para administração de surfactante é a hipersensibilidade aos seus componentes. São contraindicações relativas: hemorragia pulmonar e *airleak* pulmonar.
- G. Os RN entubados e ventilados com SDR com necessidade de transferência para outras Unidades devem receber surfactante antes do transporte.
- H. A otimização da ventilação faz parte dos cuidados assistenciais a um RN, sobretudo em risco de SDR ou displasia broncopulmonar. Devem ser tomados os cuidados necessários para evitar o barotrauma, volutrauma e toxicidade de oxigénio, reduzindo o risco de displasia broncopulmonar. Não é objetivo desta norma a discussão das formas de ventilação ou técnicas de recrutamento alveolar, mas importa referir que os critérios usados para a administração de surfactante pressupõem uma adequada otimização do modo ventilatório utilizado. Da mesma forma, deve ser considerada a extubação do RN ventilado e estável para VNI logo que possível.
- I. O uso precoce de pressão contínua positiva nas vias aéreas (CPAP) nasal na sala de partos com administração seletiva de surfactante aos RN > 26 semanas com sinais progressivos de SDR parece ter eficácia semelhante à administração profilática de surfactante.
- J. A administração de corticoides às grávidas com ameaça de parto pré-termo no período pré-parto diminui o risco de SDR, a mortalidade e o uso de surfactante no RN pré-termo.

Fundamentação

A. O surfactante pulmonar consiste numa mistura complexa de fosfolípidos, lípidos neutros e proteínas que reduzem a tensão superficial na interface ar-líquido alveolar, prevenindo o colapso no final da expiração^[2-4]. Também desempenha funções de defesa na resposta inata do hospedeiro^[2,3]. É produzido por pneumócitos tipo II cuja diferenciação ocorre entre as 24 e 34 semanas de idade gestacional^[2]. Pela imaturidade inerente aos RN pré-termo, o défice de surfactante é um dos determinantes principais da doença de membranas hialinas^[3,4]. Desde a sua aplicação na neonatologia, como profilaxia ou como terapêutica, são vários os ensaios clínicos e metanálises que demonstram a sua eficácia na redução do risco de pneumotórax, redução do risco de enfisema pulmonar intersticial e redução da mortalidade, sem alteração das comorbilidades associadas à prematuridade (como displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intra e periventricular, enterocolite necrosante, infeções nosocomiais, retinopatia da prematuridade e persistência do canal arterial)^[1,5-7]. São definidas como profilaxia a administração de surfactante a um RN nos primeiros 30 minutos de vida e como terapêutica a administração seletiva de surfactante a RN com sinais progressivos de SDR^[9]. Neste documento, foi adotada como nomenclatura o Síndrome de Dificuldade Respiratória (SDR) por défice de surfactante pulmonar como sinónimo de Doença das Membranas Hialinas (DMH).

B. O Consenso Europeu de SDR no RN pré-termo (2010)^[13] recomenda, com grau de recomendação A, a administração profilática de surfactante aos RN com IG inferior ou igual a 26 semanas. Relativamente à administração profilática de surfactante a RN pré-termo >26 semanas em risco de desenvolver SDR vs a terapêutica no RN em CPAP com sinais progressivos de SDR, existem várias considerações a tomar.

Recentemente, ensaios clínicos efetuados^[14-16], comparando o uso precoce de CPAP nasal com administração seletiva de surfactante vs administração profilática de surfactante, mostram que ambas as estratégias são eficazes quando avaliados a necessidade de ventilação invasiva, morte ou DBP.

A atualização de uma metanálise publicada em março de 2012^[17], numa era com maior utilização de corticoterapia antenatal e uso precoce de CPAP nasal desde a sala de partos, demonstrou menor risco de doença pulmonar crónica e redução da mortalidade com a utilização de CPAP precoce e administração seletiva de surfactante. Sabendo que cerca de 30 a 60% dos RN em VNI entre as 24 e 27 semanas de IG necessitam de terapêutica com surfactante^[8,9], importa definir que a administração seletiva de surfactante se aplica a RN com sinais clínicos progressivos de SDR, aspetos radiológicos compatíveis com SDR e necessidade de FiO₂ superior ou igual a 40-50% para SpO₂ adequadas à IG e/ou acidose respiratória (pH<7,20). O uso deste limite mais baixo de FiO₂ associa-se a menor incidência de pneumotórax e DBP^[10].

C. Os vários ensaios clínicos e metanálises demonstram que a administração profilática de surfactante, ventilação e extubação em uma hora *versus* terapêutica seletiva tardia com ventilação mecânica e extubação com parâmetros ventilatórios mínimos, se associa a menor incidência de ventilação invasiva, pneumotórax ou enfisema intersticial e DBP^[10,11].

D. Além da situação descrita de SDR, foi estudada a administração de surfactante pulmonar em doenças pulmonares que cursam com deficiência ou inativação de surfactante pulmonar. São, no RN, o síndrome de aspiração meconial, pneumonia, sepsis, hemorragia pulmonar e hérnia diafragmática congénita^[18-21]. A salientar, a hemorragia pulmonar como uma das possíveis complicações da administração de surfactante. No caso da hérnia diafragmática congénita não há evidência suficiente para recomendação de surfactante^[4]. As recomendações das academias americana e canadiana de pediatria^[1,8] admitem a administração terapêutica de surfactante a RN com insuficiência respiratória hipoxémica atribuível a défice de surfactante, sendo que a primeira inclui SAM, sepsis/pneumonia e hemorragia pulmonar e a segunda, com grau de recomendação A, nos casos de RN com SAM com necessidade de $FiO_2 > 50\%$ para SpO_2 alvo. Em conclusão, aos RN com insuficiência respiratória hipoxémica (IO superior a 15 ou $FiO_2 > 50\%$), com SAM e em casos selecionados de pneumonia grave com hipertensão pulmonar, admite-se a administração de surfactante, sobretudo nas unidades que não têm acesso fácil a oxigenação por membrana extracorporal.

E. Os surfactantes naturais, de origem bovina ou porcina, contêm fosfolípidos e proteínas B e C as quais, pelas suas propriedades hidrofóbicas, são importantes para a estabilização do surfactante e redução da tensão superficial do alvéolo^[2,3]. Os surfactantes sintéticos de primeira geração, como o colfosceril, apenas contêm lípidos (DPPC e PG), não contendo proteínas do surfactante^[4]. Os estudos e metanálises que compararam os efeitos destes dois tipos de surfactante concluem que são ambos eficazes no tratamento e prevenção de DHM no RN PT. Contudo, os surfactantes naturais resultam numa maior redução do risco de pneumotórax e mortalidade, com aumento marginal do risco de hemorragia intra e periventricular (grau 1 e 2)^[3-6,22,23]. Assim, os surfactante naturais são escolhidos preferencialmente aos surfactantes sintéticos de primeira geração.

Os dois surfactantes sintéticos de segunda geração são o lucinactant e lusupultide. Recentemente, foi aprovado pela FDA para uso na neonatologia, o lucinactant, enriquecido com sinapultide, um componente peptídico com propriedades que se assemelham à proteína B do surfactante. Nos ensaios controlados e randomizados, demonstrou ser seguro e eficaz na redução da mortalidade relacionada com SDR^[3,4,24]. Com a vantagem de um menor risco de possíveis efeitos adversos infecciosos ou inflamatórios associados aos surfactantes naturais, estes novos surfactantes sintéticos são promissores, sendo necessários mais estudos comparativos, quer de eficácia clínica, quer de custo-efetividade.

F. Atualmente, a forma preferencial de administração de surfactante é endotraqueal, não estando disponíveis no momento formulações para administração em aerossol. Quanto à instilação de surfactante na nasofaringe antes do primeiro movimento respiratório no RN pré-termo em risco de SDR, não há evidência que suporte esta atitude na prática diária^[25]. Quanto ao uso de máscara laríngea, para RN com peso ao nascer acima de 1200g, os estudos atuais são insuficientes para uma recomendação baseada na evidência, apesar de ser reconhecido algum benefício na redução de necessidade de oxigénio^[26,27].

- G. Quanto ao número de doses de surfactante, a segunda e terceira doses poderão ser administradas, caso se verifique evidência contínua de dificuldade respiratória, necessidade persistente de oxigénio e ventilação mecânica^[13]. As doses subsequentes são administradas mais frequentemente entre as 4 a 6 horas após a primeira, com maior eficácia nas primeiras 12 horas de vida. Poderão, eventualmente, ser administradas até às 72 horas de vida. Não há evidência que justifique administração de mais do que 3 doses^[13,28].

Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade das direções clínicas dos hospitais.
- D. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- i. Percentagem (%) de RN com administração de surfactante pulmonar com idade gestacional \leq 26 semanas
 - (i) Numerador: N.º de RN com administração de surfactante com idade gestacional \leq 26 semanas
 - (ii) Denominador: N.º Total de RN com idade gestacional \leq 26 semanas
 - ii. Percentagem (%) de RN com SAM com administração de surfactante
 - (i) Numerador: RN com aspiração meconial com administração de surfactante
 - (ii) Denominador: N.º total de RN com aspiração meconial entubados e ventilados com IO > 15

Comité Científico

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus colégios de especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.

- B. A proposta científica da presente Norma foi elaborada por Hélder Rui dos Reis Ornelas (coordenação científica), Andreia Abreu Barros, Carmen Carvalho, Cristina Resende, Margarida Rosal Gonçalves e José Luís Nunes.
- C. Foram subscritas declarações de inexistência de incompatibilidades de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma é efetuada por Henrique Luz Rodrigues, responsável, no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde, pela supervisão e revisão científica das Normas Clínicas.

Coordenação executiva

A coordenação executiva da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas de Orientação Clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Henrique Luz Rodrigues.

Siglas/Acrónimos Designação

Siglas/Acrónimos	Designação
PAP	Pressão contínua positiva nas vias aéreas
DBP	Displasia broncopulmonar
DPPC	Dipalmitoilfosfatidilcolina
FI02	Fração inspirada de oxigénio
IG	Idade gestacional
INSURE	Intubação, administração de surfactante e extubação
IO	Índice de oxigenação
PCA	Persistência de canal arterial
PG	Fosfatidilglicerol
RN	Recém-nascido
SAM	Síndrome de aspiração meconial
SpO2	Saturação periférica de oxigénio
SDR	Síndrome de dificuldade respiratória (do RN por défice de Surfactante)
VNI	Ventilação não invasiva

Referências Bibliográficas

- ¹ Dunn MS, Jefferies AL and the Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society. Recommendations for Neonatal Surfactant Therapy. *Paediatric Child Health* 2005; 10(2):109-164. Adenda Março 2012, <http://www.cps.ca/en/documents/position/neonatal-surfactant-therapy#addendum> (atualizado a 1 de Março de 2012, consultado em 31 de Agosto de 2012).
- ² Nkadi P, Merrit A, Pillers DA. *An Overview of surfactante in the Neonate: Genetics, Metabolism, and the Role os Surfactant in Health and Disease*. *Mol Genet Metab* 2009; 97(2):95-101.
- ³ Cheng-Hwa Ma C, Ma S. *The Role of Surfactant in Respiratory Distress Syndrome*. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2012;6:44-53.
- ⁴ Guttentag S, Foster C. *Update in Surfactant Therapy*. *Neoreviews* 2011;12:e625-34.
- ⁵ Soll R, Özek E. *Prophylactic animal derived surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Review)*. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2010(1):CD001079.
- ⁶ Soll R. *Synthetic Surfactant for Respiratory Distress Syndrome in Preterm infants (Review)*. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2009(1):CD 001149.
- ⁷ Soll R. *Early versus Delayed Selective treatment for Neonatal Respiratory Distress Syndrome (Review)*. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2009(1):CD001456.
- ⁸ Engle WA and the Committee on Fetus and newborn. *Surfactant-Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate*. *Pediatrics* 2008;121(2):419-432.
- ⁹ Bohlin K. *RDS – CPAP or surfactante or both*. *Acta Paediatr*. 2012;101(464):24-28.
- ¹⁰ Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. *Early surfactant administration with brief Ventilation vs. Selective surfactante and continued Mechanical Ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome (review)*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD:003063.
- ¹¹ Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. *Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure*. *J Perinatol* (2007) 27, 422–27.
- ¹² Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, Agertoft L, Djernes B, Nathan E, Reinholdt J. *Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Early Surfactant Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Newborns of less than 30 weeks' Gestation*. *Pediatrics* 1999;103(2):E24.
- ¹³ Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday H. *European Consensus Guidelines on the Management os Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2010 Update*. *Neonatology* 2010;97:402-17.
- ¹⁴ SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICDH Neonatal Research Network. *Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm infants*. *N Engl J Med* 2010362;21: 1970-79.
- ¹⁵ Sandri F, Plavka R, Simeoni U, CURPAP Study Group. *The CURPAP study: an international randomized controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure in very preterm infants*. *Neonatology*. 2008;94(1):60-2.

- ¹⁶ Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H, for the CURPAP Study Group. *Prophylactic or Early Selective Surfactant Combined With nCPAP in Very Preterm Infants*. *Pediatrics* 2010;125(6):e1402-09.
- ¹⁷ Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll J. *Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD000510.
- ¹⁸ El-Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. *Surfactant for Meconium Aspiration Syndrome in full term/near term infants*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD002054.
- ¹⁹ Proença Fernandes E, Carvalho C, Silva A, Ferreira P, Alegria A, Lopes L, Areias MA. *Otras indicaciones del Surfactante*. *Anales Espanoles de Pediatria*. 2002;56(1):45-48.
- ²⁰ Aziz A, Ohlsson A. *Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;7:CD005254.
- ²¹ Tan K, Lai NM, Sharma A. *Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD008155.
- ²² Soll R, Blanco F. *Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(1):CD000144.
- ²³ Fox GF, Sothinathan U. *The choice of surfactant for treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants: A review of the evidence*. *Infant*. 2005;1(1):8-12.
- ²⁴ Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Vallis I Soler A, Wiswell TE, et al. *A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus proactant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome*. *Pediatrics* 2005; 115: 1030-8.
- ²⁵ Abdel-Latif ME, Osborn DA. *Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(3):CD008311.
- ²⁶ Abdel-Latif ME, Osborn DA. *Laryngeal mask airway surfactant administration for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7) CD008309.
- ²⁷ Barbosa RF, Marcatto JO, Simões e Silva AC, Pereira e Silva, Y. *Máscara Laríngea ProSeal™ como via de administração de Surfactante no Tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório em Recém Nascidos Pré-termo*. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012;24(2)107-210.
- ²⁸ Soll R, Özek E. *Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome*. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009(1): CD000141