

I CONSENSO BRASILEIRO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PEDIATRIA E NEONATOLOGIA

USO DO SURFACTANTE NO RECÉM-NASCIDO

Relator: Celso Moura Rebello (SP)

Participação: Renato Procianoy renatosp@terra.com.br (RS), Norberto Antônio Freddi nafreddi@uol.com.br (SP), Katiaci Janice Chaves Araújo katiaci@hospitalalianca.com.br (BA), Hélio Queirós Filho heliosqf@gmail.com (BA), Renata Suman Mascaretti renata.mascaretti@uol.com.br (SP)

Contato: Celso Moura Rebello

Rua Engenheiro Teixeira Soares – 165

São Paulo - 05505-030 - SP

celso.rebello@uol.com.br

Celular: (11) 8392-2041

Key words: surfactant, respiratory distress syndrome, antenatal steroids, mechanical ventilation, newborn, respiratory Insufficiency.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	2
2. TIPOS DE SURFACTANTE.....	3
3. MOMENTO DO TRATAMENTO	4
3.1 TRATAMENTO PROFILÁTICO X TERAPÊUTICO.....	4
3.2 TRATAMENTO TERAPÊUTICO PRECOCE X TERAPÊUTICO TARDIO....	4
4. DOSE DE SURFACTANTE E RETRATAMENTO.....	5
5. TÉCNICAS DE ADMINISTRAÇÃO.....	5
6. CPAP NASAL E SURFACTANTE.....	7
7. USO DE SURFACTANTE NO RECÉM-NASCIDO PARA OUTRAS DOENÇAS ALÉM DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO.....	7
8. SURFACTANTE E USO PRÉ-NATAL DE CORTICOSTERÓIDES.....	8
9. RECOMENDAÇÕES	10
10. BIBLIOGRAFIA.....	13

1. INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório (SDR) é causada primariamente por uma deficiência de surfactante ao nascimento, associada a uma imaturidade estrutural pulmonar. A maioria das crianças com esta síndrome é prematura, com sistemas de produção e/ou reciclagem de surfactante imaturos, possuindo maior permeabilidade endotelial e alveolar a proteínas, facilitando a ocorrência de edema pulmonar, com a consequente inativação tanto do surfactante presente na luz alveolar como do surfactante utilizado para o tratamento.

Na década passada o tratamento com surfactante exógeno foi reconhecido como efetivo e seguro para o tratamento da SDR, sendo reconhecido como rotina para o tratamento da SDR (1). O resultado da deficiência de surfactante associado ao edema pulmonar é uma redução acentuada da complacência, exigindo elevadas pressões na inspiração para pequenas variações de volume pulmonar, com diminuição da capacidade residual funcional, sem variação significativa da resistência das vias aéreas. A constante de tempo do sistema respiratório, a qual avalia o tempo necessário para as pressões traqueal e alveolar se equilibrarem, é bastante reduzida, indicando o uso de tempos inspiratórios e expiratórios curtos no ventilador, durante a fase inicial da doença.

Estudos multicêntricos controlados e randomizados assim como várias meta-análises demonstraram que a terapêutica com surfactante exógeno reduz a mortalidade e a gravidade da SDR, assim como diminui a incidência de barotrauma, sem aumento da incidência de hemorragia intracraniana ou persistência do canal arterial (2,3,4,5).

Os efeitos fisiológicos imediatos do tratamento da SDR com surfactante exógeno incluem a melhora da oxigenação poucos minutos após o tratamento, havendo aumento da capacidade residual funcional em virtude do recrutamento de alvéolos atelectasiados, e melhora rápida da complacência pulmonar com diminuição da pressão de abertura e maior estabilidade na expiração (6,7,8).

Após a realização de estudos relacionados à eficácia e à segurança da terapêutica com surfactante, uma série de questões foi abordada em relação às várias estratégias de tratamento (5,9-28), à escolha do tipo de surfactante a ser utilizado (29-39), ao momento do tratamento (2-3,10,12-20,22,23,25-28), ao seu uso em outras doenças além da SDR (40-52), e à sua associação com a corticoterapia pré-natal(53-55).

2. TIPOS DE SURFACTANTE

Existem diversos tipos de surfactantes estudados e licenciados para uso em recém-nascidos no mercado. A principal diferença entre os surfactantes exógenos de uso comercial utilizados para o tratamento da SDR e o surfactante natural, presente nas vias aéreas, está no conteúdo protéico. Os surfactantes de origem animal obtidos por extração com solventes orgânicos utilizando pulmões de bovinos ou suínos não contém SP-A nem SP-D em sua composição. Estas proteínas são perdidas no processo de isolamento lipídico por serem hidrossolúveis, por outro lado, ambas as proteínas lipossolúveis (SP-B e SP-C) estão presentes no composto final. Já os surfactantes sintéticos de primeira geração não possuem proteínas em sua composição, tendo uma composição lipídica própria, diferente do surfactante natural. Assim, o ALEC[®] possui uma relação 7:3 em massa de dipalmitoilfosfatidilcolina e fosfatidilglicerol insaturado; já o Exosurf[®] é constituído por uma combinação de dipalmitoilfosfatidilcolina, hexadecanol e tiloxapol, estes últimos adicionados com a função de facilitar a adsorção e como agente emulsificador, respectivamente. Estas características na composição conferem aos surfactantes exógenos, particularmente aos surfactantes sintéticos, uma função biológica menor do que a observada no surfactante natural, determinando também uma menor resistência à inativação por proteínas presentes no interior dos alvéolos. Desta forma, considera-se que os surfactantes de origem animal são melhores do que os sintéticos, com uma meta-análise incluindo os estudos randomizados e controlados mostrando uma redução significativa tanto na mortalidade (RR 0,86, 95 % IC 0,76 a 0,98) como na incidência da síndrome de ar extra-pulmonar (RR 0,63, 95 % IC 0,53 a 0,75) (34). Desta forma, os surfactantes naturais são o tratamento de escolha. Os surfactantes sintéticos de última geração possuem peptídeos em sua composição que mimetizam as propriedades biofísicas das proteínas naturais. Um representante desta nova geração, Surfaxin (Discovery Laboratories, Estados Unidos) recebeu um parecer inicial favorável da Food and Drug Administration nos Estados Unidos, porém o parecer definitivo ainda é aguardado.

3. MOMENTO DO TRATAMENTO

Embora seja bem estabelecido que a terapia com surfactante exógeno reduz a incidência de morte, síndrome de escape de ar e hemorragia intraventricular em recém-nascidos prematuros, o momento ideal para o tratamento permanece controverso. Existem basicamente duas grandes estratégias de tratamento baseadas no tempo após o nascimento: estratégia profilática e terapêutica, esta última podendo ser subdividida em terapêutica precoce (até duas horas após o nascimento) e tardia (intervalo entre o nascimento e o tratamento superior a duas horas).

3.1 TRATAMENTO PROFILÁTICO X TERAPÊUTICO

A estratégia profilática é definida como intubação e administração do surfactante para recém-nascidos com risco de desenvolver síndrome do desconforto respiratório, portanto antes da ocorrência de sintomas de insuficiência respiratória. Por outro lado, o uso terapêutico é definido pelo tratamento com surfactante após diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (14-20).

O recém-nascido tratado com a estratégia profilática tem menor incidência e gravidade da insuficiência respiratória, além de menor mortalidade, menor incidência de pneumotórax e de enfisema intersticial e o resultado combinado de ocorrência de displasia broncopulmonar ou morte (18). Apesar da evidência científica demonstrar vantagens do tratamento profilático (menos de 15 minutos de vida) quando comparado ao tratamento terapêutico tardio (acima de 2 horas de vida), muitas crianças são tratadas apenas quando o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido é estabelecido, com o objetivo de evitar o tratamento desnecessário de crianças que não desenvolverão a síndrome..

3.2 TRATAMENTO TERAPÊUTICO PRECOCE X TERAPÊUTICO TARDIO

Uma alternativa viável à estratégia profilática é o uso do surfactante nas primeiras duas horas de vida, quando tanto o edema alveolar como a atelectasia progressiva ainda não estão completamente estabelecidos permitindo uma melhor ação do surfactante exógeno.

Poucos estudos compararam o uso profilático do surfactante com o terapêutico precoce, e alguns compararam o uso terapêutico precoce com o uso terapêutico tardio (tratamento após a segunda hora de vida). De modo geral, os resultados destes estudos indicam que a administração profilática (até 15 minutos de vida) ou tão cedo quanto possível após o diagnóstico da SDR (nas primeiras duas horas de vida) é mais efetivo do que o tratamento tardio (5,10,12,13,14,16,17-20,26,27,56).

4. DOSE DE SURFACTANTE E RETRATAMENTO

Pelo menos 100 mg/kg (de fosfolípidos) é necessária para o tratamento da SDR (57), sendo esta dose recomendada quando se utiliza o tratamento profilático ou terapêutico precoce, porém existem evidências de que a dose de 200 mg/kg pode ser melhor para o tratamento da SDR estabelecida, particularmente quando o tratamento ocorre várias horas após o nascimento (33). A

dose inicial, a frequência da administração e os critérios de retratamento têm sido baseados nos desenhos dos protocolos clínicos iniciais (11,29,31,32,58-60). De modo geral, doses repetidas de surfactante realizadas em intervalos predeterminados em certas indicações diminuiu a morbidade e a mortalidade em comparação com placebo ou dose única (11,60,61).

5. TÉCNICAS DE ADMINISTRAÇÃO

O surfactante deve ser administrado por uma equipe com experiência e em local adequado para resolver possíveis complicações decorrentes de seu uso, que podem ser de curta duração como quedas da oxigenação ou bradicardia transitórias relacionadas à administração, ou graves como a hemorragia pulmonar maciça. A administração de surfactante na traquéia por intubação endotraqueal é o único método que se mostrou eficaz para a sua distribuição uniforme nos pulmões de recém-nascidos com SDR. A maior parte dos estudos clínicos utilizou a técnica da administração em bolo ou infusão rápida em até um minuto, sendo que esta parece resultar em melhor distribuição do surfactante nos pulmões (33). Em um estudo animal a administração como bolo intratraqueal desconectando o animal do ventilador teve uma distribuição mais uniforme do que a infusão em 30 minutos através de um orifício lateral no intermediário da cânula (62). Por outro lado, um estudo com recém-nascidos humanos não mostrou diferenças nos resultados aplicando as duas técnicas (63). Achados clínicos semelhantes também foram obtidos com a comparação da administração em bolo ou infusão contínua em um minuto utilizando orifício lateral no intermediário da cânula traqueal (64). Finalmente, a administração utilizando cânula traqueal com duplo lúmen com a saída do orifício de medicação localizado na extremidade da cânula próxima à carina permite o tratamento sem desconexão do ventilador ou perda de pressão nas vias aéreas, além de se mostrar eficaz em reduzir complicações de curta duração como quedas da oxigenação ou bradicardia transitórias relacionadas à administração (65).

A administração por aerosol, nebulização ou máscara laríngea pode ser uma promessa para o futuro, com a vantagem de permitir a administração sem intubação, porém até o momento estas técnicas não se mostraram eficazes e confiáveis, não sendo aceitas como uma indicação de rotina (66-70).

Não há evidência suficiente para a recomendação de um número de alíquotas relacionadas ao posicionamento do corpo do recém-nascido, sendo duas alíquotas em duas posições semelhante à administração em quatro alíquotas utilizando-se quatro posições (63).

Após o tratamento ocorre uma melhora imediata da oxigenação devido a um recrutamento de alvéolos previamente atelectasiados com melhora da relação ventilação-perfusão. A melhora, da capacidade residual funcional, do volume-corrente e da complacência pulmonar ocorrem mais lentamente, a melhora radiológica pode ser observada cerca de uma hora após a administração (71). Em relação à aspiração da cânula traqueal após o tratamento, foi demonstrado que apenas cerca de 40% do surfactante administrado por via intratraqueal pode ser recuperado das vias aéreas logo após a administração (72), mostrando que a aspiração da cânula traqueal pode ser realizada, se necessário, cerca de 15 a 30 minutos após o tratamento.

6. CPAP NASAL E SURFACTANTE

O uso da ventilação mecânica é um dos múltiplos fatores associados ao desencadeamento da displasia broncopulmonar em prematuros (73,74). Por este motivo foi desenvolvida uma técnica para minimizar a exposição ao ventilador dos recém-nascidos com indicação de surfactante exógeno para o tratamento da SDR, baseada no uso do CPAP nasal, intubação para administração de surfactante seguido de extubação precoce, logo após o tratamento e retorno ao CPAP nasal. Esta técnica está associada a uma redução da necessidade de ventilação mecânica (75-78), particularmente quando o tratamento com surfactante é feito no início do curso da SDR (78). Estes estudos não tiveram amostragem suficiente para avaliar a mortalidade, a frequência das complicações típicas do nascimento prematuro, o tempo de hospitalização ou a variável combinada ocorrência de displasia broncopulmonar ou mortalidade.

7. USO DE SURFACTANTE NO RECÉM-NASCIDO PARA OUTRAS DOENÇAS ALÉM DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO

A terapêutica com surfactante exógeno foi utilizada em várias outras doenças além da síndrome do desconforto respiratório, embora sua utilização nestas doenças respiratórias ainda não seja consenso (40-42,45,79-86). Uma das doenças mais estudadas é a síndrome de aspiração meconial (SAM), que leva a um intenso processo de inflamação pulmonar com inativação do surfactante endógeno. Até o momento os estudos que avaliaram a utilização do surfactante nas SAM não mostraram redução da mortalidade, porém a terapêutica com surfactante exógeno melhorou a oxigenação e reduziu a indicação de circulação por membrana extra corpórea

(ECMO) (41,42,79). Os resultados de dois destes estudos foram reunidos em uma meta-análise que confirmou a redução da indicação de ECMO (40). O uso de lavagem bronco alveolar com solução diluída de surfactante apresentou bons resultados podendo ser uma promessa para o futuro (45), porém ainda necessita de mais estudos para confirmar sua segurança e eficácia antes de sua recomendação como rotina (80).

A terapêutica com surfactante exógeno foi utilizada em pequena escala em outras doenças onde predomina a inativação do surfactante exógeno associado à falência respiratória grave, como na pneumonia extensa (42,81-83), na hérnia diafragmática congênita (84) e na deficiência congênita de SP-B (85). Em nenhuma destas situações a terapêutica com surfactante exógeno pode ser recomendada como rotina com base nos dados atualmente disponíveis.

A terapêutica com surfactante também foi utilizada na hemorragia pulmonar ou edema pulmonar hemorrágico, ambos isolados ou complicando o curso tanto da SDR como da SAM, geralmente durante a primeira semana de vida. A administração de surfactante de origem animal em recém-nascidos com hemorragia pulmonar foi associado a uma melhora no índice de oxigenação e da complacência pulmonar em dois estudos não controlados (49,50). Embora mais estudos sejam necessários para sua recomendação de rotina, o tratamento com surfactante exógeno pode ser uma opção razoável em recém-nascidos com hemorragia pulmonar grave (86).

8. SURFACTANTE E USO PRÉ-NATAL DE CORTICOSTERÓIDES

Não existem estudos randomizados comparando de modo direto a utilização de corticóide pré-natal ou surfactante pós-natal sobre a evolução e a gravidade da SDR. Utilizando-se por base os estudos iniciais da terapêutica com surfactante em que ainda era ético a utilização de placebo como controle e selecionando-se a população exposta ou não ao corticóide antenatal, observou-se que recém-nascidos com até 32 semanas de gestação que receberam tanto corticóide antenatal como surfactante pós-natal apresentaram menor mortalidade, menor gravidade da insuficiência respiratória e menor incidência de ar extra-pulmonar quando comparados àqueles tratados apenas com corticóide antenatal ou apenas com surfactante exógeno após o nascimento (53,54,87), confirmando os dados de experimentação animal que sugeriam que ambas as terapêuticas fossem aditivas (88,89). De fato era esperado que estas terapêuticas agissem de modo independente entre si, uma vez que o efeito primário da exposição pré-natal aos corticosteróide se faz principalmente sobre a estrutura e as propriedades elásticas do tecido

pulmonar, resultando no aumento do volume do espaço aéreo potencial, na melhora da complacência e na redução do edema alveolar após o nascimento (90-92), com um leve aumento do pool endógeno de surfactante (93), enquanto que o tratamento pós-natal com surfactante exógeno atua diretamente sobre a tensão superficial alveolar. Os dois tratamentos também possuem um efeito aditivo na redução da permeabilidade protéica alveolar (94), reduzindo o edema pulmonar de maneira mais eficaz do que cada tratamento isoladamente.

9. RECOMENDAÇÕES

Os níveis de recomendação utilizados são baseados na Tabela 1, as recomendações são citadas na Tabela 2.

Tabela 1 Graus de recomendação e níveis de evidência

Nível	Evidência
A	Ao menos uma meta-análise de boa qualidade de estudos controlados e randomizados ou um estudo controlado e randomizado de boa qualidade com adequado tamanho da amostra.
B	Outras meta-análises de estudos controlados e randomizados ou uma revisão sistemática de alta qualidade de estudos caso-controle ou estudos controlados e randomizados de menor qualidade.
C	Estudos de caso-controle bem conduzidos ou estudos de coorte com baixo risco de fatores de confusão ou <i>bias</i> .
D	Evidências oriundas de série de casos, relatos de casos ou opinião de experts.

Tabela 2 Recomendações e níveis de evidências.

Recomendação	Nível
Recém-nascidos com SDR ou com alto risco de evolução para SDR devem receber surfactante pois há redução da mortalidade, da gravidade da SDR e da síndrome de ar extra-pulmonar.	A
O tratamento profilático com surfactante deverá ser considerado em prematuros com idade gestacional ≤ 26 semanas, havendo redução da mortalidade, da frequência e da gravidade da SDR, da síndrome de ar extra-pulmonar e da evolução combinada de morte ou displasia broncopulmonar quando comparado ao tratamento de resgate com surfactante.	A
Tratamento precoce (até 180 minutos de vida) deverá ser feito para prematuros com menos de 30 sem. de gestação e evidência de SDR, havendo redução da mortalidade, da frequência e da gravidade da SDR, da síndrome de ar extra-pulmonar e da evolução combinada de morte	A

ou displasia broncopulmonar comparado ao tratamento de resgate.	
O retratamento com surfactante deverá ser feito se ocorrer evidências de persistência da SDR com maior gravidade, representado por aumento da necessidade de oxigênio ou de ventilação mecânica ou ainda se elevadas concentrações de oxigênio são necessárias em CPAP nasal (>50%) com 6 cmH ₂ O, uma vez que há redução da incidência de pneumotórax e provavelmente também na mortalidade.	A
Tanto o surfactante obtido de origem animal como os sintéticos reduzem a mortalidade e a morbidade respiratória em prematuros com deficiência de surfactante.	A
Os surfactantes de origem animal devem ser utilizados de preferência em relação aos sintéticos uma vez que eles reduzem a mortalidade e a incidência de síndrome de ar extra-pulmonar	A
Em prematuros estáveis o tempo de ventilação mecânica deverá ser reduzido ao máximo sempre que possível, através da extubação imediata (ou precoce) seguida de CPAP nasal após o tratamento com surfactante.	B
Em recém-nascidos com SDR fazendo uso de CPAP nasal a intubação para administração de surfactante seguida da extubação imediata com retorno ao CPAP nasal está associada a uma redução da necessidade de ventilação mecânica particularmente quando o tratamento com surfactante é feito no início do curso da SDR.	A
Recém-nascidos prematuros com deficiência de surfactante se beneficiam do tratamento antenatal com corticosteróides, havendo redução da mortalidade, menor gravidade da insuficiência respiratória e menor incidência de ar extra-pulmonar.	A
Os novos surfactantes sintéticos com compostos que mimetizam as atividades das proteínas do surfactante são uma promessa para o futuro, apresentando eficácia superior aos surfactantes sintéticos de primeira geração porém não superior aos de origem animal .	B
O tratamento da síndrome de aspiração meconial com surfactante não reduz a mortalidade, porém reduz a indicação de ECMO e a	A

necessidade inicial de suporte ventilatório .	
O tratamento da síndrome de aspiração meconial com surfactante utilizando a técnica de lavagem pulmonar com surfactante diluído parece ser segura e bem tolerada pelos recém-nascidos, porém não reduz o tempo de ventilação mecânica ou os valores de índices de oxigenação quando comparados ao cuidado padrão.	B

10. BIBLIOGRAFIA

- (1) American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1999; 103(3):684–685.
- (2) Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001079
- (3) Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000511
- (4) Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2): CD001149
- (5) Kresch MJ, Clive JM. Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams. *J Perinatol*. 1998;18(4):276–283.
- (6) Ikegami M, Jacobs H, Jobe AH. Surfactant function in the respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1993; 102:443-447.
- (7) Elkady T, Jobe A. Corticosteroids and surfactant increase lung volumes and decrease rupture pressures of preterm rabbit lungs. *J Appl Physiol*. 1987; 63:1616-1621.
- (8) Heldt GP. The mechanics of breath in: developmental aspects and practical applications. In: *New Therapies for Neonatal Respiratory Failure*, edited by B. R. Boyton, W. A. Carlo and A. H. Jobe. New York: Cambridge Univ. Press, 1994, pag 95-114.
- (9) Rebello CM, Proença RS, Troster EJ, Jobe AH. [Exogenous surfactant therapy-what is established and what still needs to be determined]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002; Nov-Dec;78 Suppl 2:S215-26, (Portuguese).
- (10) Enhorning G, Shennan A, Possmayer F, Dunn M, Chen CP, Milligan J. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 1985;76:145–153
- (11) Hoekstra RE, Jackson JC, Myers TF, et al. Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1991;88:10–18
- (12) Shapiro DL, Notter RH, Morin FC III, et al. Double-blind randomized trial of a calf lung surfactant extract administered at birth to very premature infants for prevention of respiratory distress syndrome. Ross Collaborative Surfactant Prevention Study Group. *Pediatrics*. 1985; 76:593–599

- (13) Soll RF, Hoekstra RE, Fangman JJ, et al. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1990; 85:1092–1102
- (14) Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1993; 92:90–98
- (15) Kendig JW, Notter RH, Cox C, et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med*. 1991; 324:865–871
- (16) Merritt TA, Hallman M, Berry C, et al. Randomized, placebocontrolled trial of human surfactant given at birth versus rescue administration in very low birth weight infants with lung immaturity. *J Pediatr*. 1991;118(4 pt 1):581–594
- (17) Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Bre´art G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics*. 1997;100(1). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/1/e4
- (18) Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000510
- (19) Egberts J, de Winter JP, Sedin G, et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks' gestation: a randomized trial. *Pediatrics*. 1993; 92:768–774
- (20) Bevilacqua G, Parmigiani S, Robertson B. Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth: a multicentre prospective randomized trial. *J Perinat Med*. 1996; 24:609–620
- (21) Dunn MS, Shennan AT, Zayack D, Possmayer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics*. 1991; 87:377–386
- (22) Walti H, Paris-Llado J, Bre´art G, Couchard M. Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25–31 weeks' gestation: a randomized, multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. The French Collaborative Multicentre Study Group. *Acta Paediatr*. 1995; 84:913–921
- (23) Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, et al. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics*. 2004; 113: 1593–1602

- (24) Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, et al. Collaborative quality improvement to provide evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomized trial. *BMJ*. 2004; 329(7473):1004
- (25) Walti H, Paris-Llado J, Egberts J, et al. Prophylactic administration of porcine-derived lung surfactant is a significant factor in reducing the odds for peri-intraventricular haemorrhage in premature infants. *Biol Neonate*. 2002; 81:182–187
- (26) Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001456
- (27) Gortner L, Wauer RR, Hammer H, et al. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics*. 1998;102:1153–1160
- (28) Escobedo MB, Gunkel JH, Kennedy KA, et al. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized trial. *J Pediatr*. 2004; 144:804–808
- (29) Vermont-Oxford Neonatal Network. A multicenter, randomized trial comparing synthetic surfactant with modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1996; 97:1–6
- (30) Ainsworth SB, Beresford MW, Milligan DWA. Pumactant and poractant alfa for treatment of respiratory distress syndrome in neonates born at 25–29 weeks' gestation: a randomized trial. *Lancet*. 2000;355:1387–1392
- (31) Sinha S, Lacaze-Masmoneil T, Valis i Soler A, et al. A randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa in very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2005; 115:1030–1038
- (32) Moya F, Gadzinowski J, Bancalari E, et al. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome in very preterm infants. *Pediatrics*. 2005; 115:1018–1029
- (33) Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2004; 21:109–119
- (34) Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000144
- (35) Hudak ML, Martin DJ, Egan EA, et al. A multicenter randomized masked comparison trial of synthetic surfactant versus calf lung surfactant extract in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1997; 100:39–50

- (36) Horbar JD, Wright LL, Soll RF, et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1993; 123:757–766
- (37) Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, et al. Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1997; 100:31–38
- (38) Cochrane CG, Revak SD, Merritt TA, et al. The efficacy and safety of KL4-surfactant in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153: 404–410
- (39) Moya F, Sinha S, Gadzinowski J, et al. One-year follow-up of very preterm infants who received lucinactant for prevention of respiratory distress syndrome: results from 2 multicenter randomized, controlled trials Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/6/e1361>
- (40) Soll RF, Dargaville P. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD002054
- (41) Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 1996; 97:48–52
- (42) Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in Term Infants Study Group. *J Pediatr.* 1998; 132: 40–47
- (43) Khammash H, Perlman M, Wojtulewicz J, Donn M. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics.* 1993; 92:135–139
- (44) Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics.* 2000;106:957–964.
- (45) Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 2002; 109:1081–1087
- (46) Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory Distress. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: a multicenter, randomized, controlled trial. *Acta Paediatr.* 2005; 94:896–902
- (47) Fetter WP, Baerts W, Bos AP, van Lingen RA. Surfactant replacement therapy in neonates with respiratory failure due to bacterial sepsis. *Acta Paediatr.* 1995; 84:14–16
- (48) Dargaville PA, Mills JF, Soll RF. Therapeutic lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003486

- (49) Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics*. 1995; 95:32–36
- (50) Amizuka T, Shimizu H, Niida Y, Gawa Y. Surfactant therapy in neonates with respiratory failure due to haemorrhagic pulmonary oedema. *Eur J Pediatr*. 2003; 162:697–702
- (51) Van Meurs K; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr*. 2004; 145:312–316
- (52) Lally KP, Lally PA, Langham MR, et al. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2004; 39:829–833
- (53) Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168:508–513
- (54) Kari MA, Hallman M, Eronen M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics*. 1994; 93:730–736
- (55) National Institutes of Health. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consens Statement. 1994; 12:1–24
- (56) Morley CJ. Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997; 77:F70–F74.
- (57) Verlato G, Cogo PE, Benetti E, Gomirato S, Gucciardi A, Carnielli VP. Kinetics of surfactant in respiratory diseases of the newborn infant. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 16 Suppl 2:21–4.
- (58) Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics*. 1988;82:683–691.
- (59) Konishi M, Fujiwara T, Naito T, et al. Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome: a multicentre, randomized clinical trial—comparison of high-versus low-dose of surfactant TA. *Eur J Pediatr*. 1988; 147:20–25
- (60) Corbet A, Gerdes J, Long W, et al. Double blind, randomized trial of one versus three prophylactic doses of synthetic surfactant in 826 neonates weighing 700 to 1100 grams: effects on mortality rate. American Exosurf Neonatal Study Groups I and IIa. *J Pediatr*. 1995; 126:969–978
- (61) Dunn MS, Shennan AT, Possmayer F. Single- versus multipledose surfactant replacement therapy in neonates of 30 to 36 weeks' gestation with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1990; 86:564–571

- (62) Ueda T, Ikegami M, Rider ED, Jobe AH. Distribution of surfactant and ventilation in surfactant-treated preterm lambs. *J Appl Physiol*. 1994; 76:45–55
- (63) Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, et al. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1993; 122:453–459
- (64) Valls-i-Soler A, Lopez-Heredia J, Fernandez-Ruanova MD, Gastiasoro E. A simplified surfactant dosing procedure in respiratory distress syndrome: the “side-hole” randomized study. Spanish Surfactant Collaborative Group. *Acta Paediatr*. 1997; 86:747–751
- (65) Valls-i-Soler A, Fernandez-Ruanova B, Lopez-Heredia y Goya J, et al. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. The Spanish Surfactant Collaborative Group. *Pediatrics*. 1998 Apr;101(4):E4
- (66) Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for endotracheal tube. *J Perinatol*. 2004; 24:360–365
- (67) Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 334:1417–1421
- (68) Smedsaas-Lofvenberg A, Nilsson K, Moa G, Axelsson I. Nebulization of drugs in a nasal CPAP system. *Acta Paediatr*. 1999; 88:89–92
- (69) Berggren E, Liljedahl M, Winbladh B, et al. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2000; 89:460–464
- (70) Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, et al. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2005; 87:217–220
- (71) Armsby DH, Bellon G, Carlisle K, et al. Delayed compliance increase in infants with respiratory distress syndrome following synthetic surfactant. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14:206–213
- (72) Ikegami M, Jobe AH, Glatz T et al. Surfactant metabolism in surfactant treated preterm ventilated lambs. *J Appl Physiol* 1989; 67:429-439.
- (73) Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*. 1987; 79:26–30
- (74) Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatal Committee for the Developmental Network. *Pediatrics*. 2000; 105:1194–1201

- (75) Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2): CD003063
- (76) Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331:1051–1055
- (77) Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2004;113(6). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/113/6/e560
- (78) Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al. 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). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/2/e24
- (79) Chinese collaborative study group for neonatal respiratory diseases. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 2005; 94:896-902
- (80) Kattwinkel J. Surfactant lavage for meconium aspiration: a word of caution. *Pediatrics* 2002; 109:1167-1168
- (81) Auten RL, Notter RH, Kendig JW, et al. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991; 87:101-107
- (82) Finer NN. Surfactant use for neonatal lung injury: beyond respiratory distress syndrome. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5(suppl):S289-S297
- (83) Greenough A. Expanded use of surfactant replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2000; 159:635-640
- (84) Glick PL, Leach CL, Besner GE, et al. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia: III. Exogenous surfactant therapy for the high-risk neonate with CDH. *J Pediatr Surg* 1992; 27:866-869
- (85) Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002; 347:2141-2148
- (86) Lacaze-Masmonteil T. Expanded Use of Surfactant Therapy in Newborns. *Clin Perinatol* 2007; 34:179-89
- (87) White A, Marcucci G, Andrews E, Edwards K, Long W. Antenatal steroids and neonatal outcomes in controlled clinical trials of surfactant replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:286-290

- (88) Ueda T, Ikegami M, Polk D, Mizuno K, Jobe A. Effects of fetal corticosteroid treatments on postnatal surfactants function in preterms lambs. *J Appl Physiol* 1995; 79:846-851
- (89) Rebello CM, Ikegami M, Polk DH, Jobe AH. Postnatal lung responses and surfactant function after fetal or maternal corticosteroid treatment of preterm lambs. *J Appl Physiol* 1996; 80:1674-1679
- (90) Rebello CM, Ikegami M, Ervin MG, Polk DH, Jobe AH. Postnatal lung function and protein permeability after fetal or maternal corticosteroids in preterm lambs. *J Appl Physiol* 1997; 83:213-218
- (91) Beck JC, Mitzner W, Johnson JWC, Hutchins GM, Foidart JM, London WT, Palmer AE, Scott R. Betamethasone and the rhesus fetus: effect on lung morphometry and connective tissue. *Pediatr Res* 1981; 15:235-240
- (92) Rider ED, Jobe AH, Ikegami M, Yamada T, Seidner S. Antenatal betamethasone dose effects in preterm rabbits studied at 27 days gestation. *J Appl Physiol* 1990; 68:1134-1141
- (93) Platzker ACG, Kitterman JA, Mescher EJ, Clements JA, Tooley WH. Surfactant in the lung and tracheal fluid of the fetal lamb and acceleration of its appearance by dexamethasone. *Pediatrics* 1975; 56:554-561
- (94) Ikegami M, Berry D, Elkady T, Pettenazzo A, Seidner A, Jobe A. Corticosteroids and surfactant change lung fuction and protein leaks in the lung of ventilated premature rabbits. *J Clin Invest* 1987; 79:1371-1378