

• U • C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RAQUEL DUARTE SOUSA COELHO GASPAR

***Comparação da eficácia da administração de surfactante por
método não invasivo em relação ao método convencional***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MARIA CRISTINA RESENDE

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA

FEVEREIRO/2019

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO
ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO DE MEDICINA

**Comparação da eficácia da administração de surfactante por método não
invasivo em relação ao método convencional**

Autor: Ana Raquel Duarte Sousa Coelho Gaspar¹

Orientador: Maria Cristina Resende²

Co-orientador: Professora Doutora Guiomar Gonçalves de Oliveira^{3,4}

¹Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

²Neonatologia B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³Unidade de Autismo, Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Índice

1	Resumo.....	4
2	Abstract.....	5
3	Abreviaturas e Acrónimos	6
4	Introdução	7
5	Materiais e Métodos	9
5.1	Estratégia de pesquisa.....	9
5.2	Critérios de inclusão.....	9
5.2.1	Tipos de participantes	9
5.2.2	Tipos de intervenção/estudos.....	9
5.2.3	Extração dos dados	9
6	Resultados	10
6.1	Abordagem teórica dos métodos.....	11
6.1.1	Intubação Endotraqueal	11
6.1.2	INSURE	11
6.1.3	Técnicas menos invasivas de administração de surfactante	12
6.1.3.1	Catéter Endotraqueal Fino.....	13
6.1.3.2	Máscara Laríngea.....	14
6.1.3.3	Instilação Orofaríngea	14
6.1.3.4	Aerossóis.....	15
6.2	Comparação dos métodos	16
6.2.1	Características dos estudos	16
6.2.2	Tamanho da amostra	16
6.2.3	Idade gestacional dos RN	16
6.2.4	Localização dos estudos	17
6.2.5	Parâmetros comparados	17
6.2.6	Comparação do método INSURE em relação ao método convencional.....	20
6.2.7	Comparação da Máscara Laríngea em relação ao método convencional.....	21

6.2.8	Comparação do Catéter Endotraqueal Fino em relação ao método convencional	22
6.2.9	Comparação da Instilação Orofaríngea em relação ao método convencional	25
7	Discussão	26
7.1	Comparação do INSURE em relação ao método convencional.....	27
7.2	Comparação da Máscara Laríngea em relação ao método convencional.....	27
7.3	Comparação do Catéter Endotraqueal Fino em relação ao método convencional..	27
7.4	Comparação da Instilação Orofaríngea em relação ao método convencional	28
8	Conclusão	29
	Agradecimentos	30
	Referências Bibliográficas	31

Índice de Tabelas

Tabela I: Comparação do método INSURE em relação ao método convencional	17
Tabela II: Comparação do método por Máscara Laríngea em relação ao método convencional	18
Tabela III: Comparação do método Catéter Endotraqueal Fino em relação ao método convencional.	18
Tabela IV: Comparação do método por Instilação Orofaríngea em relação ao método convencional	19

1 Resumo

A abordagem tradicional do recém-nascido pré-termo com Síndrome de Dificuldade Respiratória consiste na intubação, ventilação e administração de surfactante. Com a aplicação deste tratamento verificou-se uma diminuição significativa tanto da mortalidade como da morbidade pulmonar. Contudo, a ventilação mecânica continua a ser um grande fator de iatrogenia, sendo responsável pelo desenvolvimento de patologias como a displasia broncopulmonar. Com o uso sistemático de corticoterapia pré-natal, muitos dos recém-nascidos pré-termo não necessitam de ser ventilados na sala de partos. Desta forma, sabendo que mesmo curtos períodos de pressão positiva podem ser prejudiciais ao pulmão imaturo, têm surgido novas técnicas de instilação de surfactante. Estas técnicas privilegiam métodos que não necessitam de ventilação invasiva, tentando evitar as complicações que lhe estão associadas.

O objetivo deste trabalho é apresentar estes novos métodos e comparar a sua eficácia quando confrontadas com a técnica atualmente utilizada. Para isso, foi realizada uma revisão científica a partir das bases de dados “PubMed”, “Cochrane Library” e “Elsevier” utilizando conectores booleanos para pesquisar os dois principais termos presentes no título e ou no resumo dos artigos: “minimally invasive surfactant administration” e “less invasive surfactant administration”.

Foram incluídos dez artigos: três abordam a técnica INSURE (Intubation, Surfactant, Extubation), cinco o catéter endotraqueal fino, um a máscara laríngea e um a instilação orofaríngea, para comparação com o método convencional relativamente aos seguintes parâmetros: taxa de mortalidade, taxa de displasia broncopulmonar, duração da oxigenoterapia e necessidade de ventilação mecânica.

Apesar da escassez de artigos existentes sobre o tema, concluiu-se que o catéter endotraqueal fino é a técnica que apresenta melhores resultados a nível da redução da mortalidade e da necessidade de ventilação invasiva.

As novas técnicas de instilação de surfactante são procedimentos relativamente seguros, associados a uma percentagem reduzida de efeitos secundários. Apesar de não utilizados de forma rotineira na maioria das unidades neonatais, apresentam resultados promissores.

Palavras-chave: Neonatologia; Recém-nascido prematuro; Síndrome do Desconforto Respiratório do Recém-nascido ; Surfactantes pulmonares; Intubação Intratraqueal.

2 Abstract

The conventional approach of premature neonates with Respiratory Distress Syndrome consists on the administration of an exogenous surfactant through endotracheal intubation followed by mechanical ventilation. The surfactant treatment led to a drastic reduction in premature's mortality with Respiratory Distress Syndrome. However, the mechanical ventilation is also associated with iatrogenic effects as bronchopulmonary dysplasia. Nowadays, with the systematic use of prenatal corticotherapy, the invasive ventilation is not needed in most of premature neonates in the delivery room. Therefore, knowing that even short periods of positive pressure can damage the immature lung, minimally invasive techniques of surfactant instillation have been created and developed with the aim of minimizing short and long-term effects associated with mechanical ventilation.

The purpose of this essay is to present the minimally invasive surfactant administration techniques and to compare their performance and efficacy with the method currently used. We conducted a research on "PubMed", "Cochrane Library" and "Elsevier" databases, using the keywords "minimally invasive surfactant administration" and "less invasive administration of surfactant".

From the literature review, ten articles were found: three addressing the INSURE method, five the thin endotracheal catheter, one the laryngeal mask and one the oropharyngeal instillation. The non-invasive/minimally techniques and the INSURE method were compared with the conventional technique concerning the parameters: mortality, bronchopulmonary dysplasia, need for oxygen therapy and duration of mechanical ventilation.

Despite the reduced number of articles found, it has been concluded that the endotracheal catheter is really effective in reducing the mortality rate and in the reduction of the need of mechanical ventilation.

Even though the researched methods are fairly safe procedures and associated with few side effects, minimally invasive techniques are still poorly explored and are not used as much as they could in the maternity units.

Keywords: Neonatology; Infant, premature; Respiratory Distress Syndrome, Newborn; Pulmonary surfactants; Intubation, intratracheal

3 Abreviaturas e Acrónimos

CEF – Catéter endotraqueal fino

CPAP – Pressão positiva contínua

DBP – Displasia broncopulmonar

ECN – Enterocolite necrosante

FiO² – Fração de oxigénio inspirado

HPIV – Hemorragia peri-intraventricular

IET – Intubação endotraqueal

INSURE – Intubation, Surfactant, Extubation

IO – Instilação orofaríngea

LISA – Less invasive surfactant administration

LPV – Leucomalácia periventricular

MIST – Minimally invasive surfactant therapy

ML – Máscara laríngea

ns – não significativo

PCA – Persistência do canal arterial

RN – Recém-nascido(s)

RNPT – Recém-nascido(s) pré-termo

ROP – Retinopatia da prematuridade

SDR – Síndrome de Dificuldade Respiratória

Sem – Semanas

SI – Sem informação

VM – Ventilação mecânica

VPP – Ventilação com pressão positiva

4 Introdução

O surfactante é um macroagregado biológico complexo, constituído por proteínas e lípidos (principalmente fosfolípidos) que tem a capacidade de diminuir a tensão superficial na interface ar-água nos alvéolos, impedindo o colapso alveolar durante a expiração.¹ Como consequência, a capacidade residual funcional é mantida, as trocas gasosas são aumentadas e o trabalho de respiração substancialmente reduzido.²

Os recém-nascidos pré-termo (RNPT), sobretudo os extremo pré-termo, para além de produzirem quantidades mínimas de surfactante,³ este tem características que o tornam menos eficaz como agente tensioativo natural pois contém menor quantidade de proteínas e de fosfolípidos.² Consequentemente, os recém-nascidos (RN) têm maior probabilidade de desenvolver um Síndrome de Dificuldade Respiratória (SDR) que consiste na “insuficiência respiratória hipoxémica rapidamente progressiva induzida pelo preenchimento alveolar, maioritariamente causada pela disrupção da parede alvéolo-capilar, seguida direta ou indiretamente de lesão pulmonar”.⁴

A introdução do surfactante como método terapêutico na neonatologia surgiu em 1980.⁵ Esta terapêutica revolucionou e melhorou drasticamente o prognóstico dos RNPT com SDR ao reduzir a sua mortalidade e morbilidade pulmonar.^{6,7,8}

Atualmente, as recentes *guidelines* de abordagem da SDR referem que os RN devem fazer surfactante numa fase precoce da doença.⁹ Os RN com idade gestacional inferior a 26 semanas devem ser tratados quando necessitam de FiO_2 de 30% para saturações alvo entre 90 a 95% e os RN com idade superior a 26 semanas quando necessitam de 40%, para as mesmas saturações alvo.¹⁰

Tradicionalmente, a aplicação de surfactante consiste numa intubação precoce, seguida de ventilação mecânica (VM) e administração intra-traqueal de surfactante exógeno.¹¹ No entanto, e porque a exposição a ventilação artificial pode ser responsável por inflamação crónica e levar a displasia broncopulmonar (DBP),^{12,13} com a evolução e aperfeiçoamento dos cuidados intensivos na neonatologia, nomeadamente pelo uso de corticoterapia pré-natal¹⁴ e de ventilação não invasiva (pressão contínua da via aérea) de forma precoce, muitos dos RNPT não necessitam de ser ventilados. Assim, desenvolveram-se formas de administração de surfactante, de forma não invasiva ou minimamente invasiva, como por exemplo, por máscara laríngea (ML), catéter endotraqueal fino (CEF) ou instilação orofaríngea (IO). Estas novas formas refletem a necessidade de uma técnica de administração que evite a intubação.

Apesar das soluções terapêuticas, a SDR continua a ser uma das causas major de mortalidade e morbidade a curto e longo prazo em RNPT.^{12,15} Assim sendo, o presente estudo descreve e compara a eficácia dos novos métodos não invasivos e minimamente invasivos de administração de surfactante exógeno com os métodos convencionais. O objetivo é perceber qual das técnicas fornece um menor leque de complicações a curto e longo prazo e qual se associa a uma diminuição mais drástica da morbidade e mortalidade dos RN que desenvolvem esta patologia.

5 Materiais e Métodos

5.1 Estratégia de pesquisa

Com o objetivo de comparar a eficácia dos métodos minimamente invasivos de administração de surfactante em relação ao método convencional, foi realizada uma pesquisa de artigos publicados nas bases de dados eletrónicas “PubMed”, “Cochrane Library” e “Elsevier”, usando conetores booleanos, para encontrar os dois principais termos presentes no título e /ou nos resumos dos artigos: “Minimally invasive surfactant administration” e “Less invasive surfactant administration”

A pesquisa foi limitada a artigos publicados na última década (2008 a 2018) maioritariamente na língua inglesa, espanhola, francesa e portuguesa.

Posteriormente, procedeu-se à leitura dos respetivos resumos de forma a selecionar somente os artigos com o tema pretendido.

A avaliação da bibliografia selecionada foi feita através da sua leitura integral, o que acabou por levar à identificação de outras fontes bibliográficas, algumas referentes a artigos anteriores a 2008, usados para melhor compreensão do tema, e igualmente referenciados.

5.2 Crítérios de inclusão

5.2.1 Tipos de participantes

Foram considerados todos os estudos que se focaram em RN que necessitaram de tratamento com surfactante exógeno após o nascimento, independentemente da idade gestacional.

5.2.2 Tipos de intervenção/estudos

Neste artigo de revisão foram contemplados artigos de revisão, meta-análises e ensaios clínicos randomizados e não randomizados que confrontassem o método convencional de administração de surfactante com os métodos não invasivos/minimamente invasivos.

5.2.3 Extração dos dados

Os dados extraídos dos artigos incluídos nesta revisão incluíram: a identificação do(s) autor(es), o ano de publicação, o período em que decorreram os estudos, o país de origem, o número de centros envolvidos na investigação, a dimensão da amostra, a idade gestacional e peso de nascimento médio dos RN e as taxas de mortalidade e de morbilidade neonatal. A informação recolhida foi resumida em tabelas apresentadas nos resultados.

6 Resultados

Da pesquisa inicial, após a remoção de duplicados, foram identificados um total de 74 artigos. Numa fase inicial, foram excluídos 14 por não estarem relacionados com o tema da pesquisa. Assim, obtiveram-se 60 artigos sendo que 46 foram eliminados por não atenderem aos critérios de inclusão ou por não integrarem a comparação de métodos pretendida. No total, 14 estudos foram submetidos à leitura do texto completo e avaliação crítica. No entanto, apenas dez foram incluídos nesta revisão, uma vez que os restantes quatro não forneciam a informação necessária e relevante para o estudo em causa. O segundo autor realizou a verificação dos dez artigos já referenciados. O diagrama de fluxo que resume o processo anteriormente explicitado encontra-se representado na Figura 1.

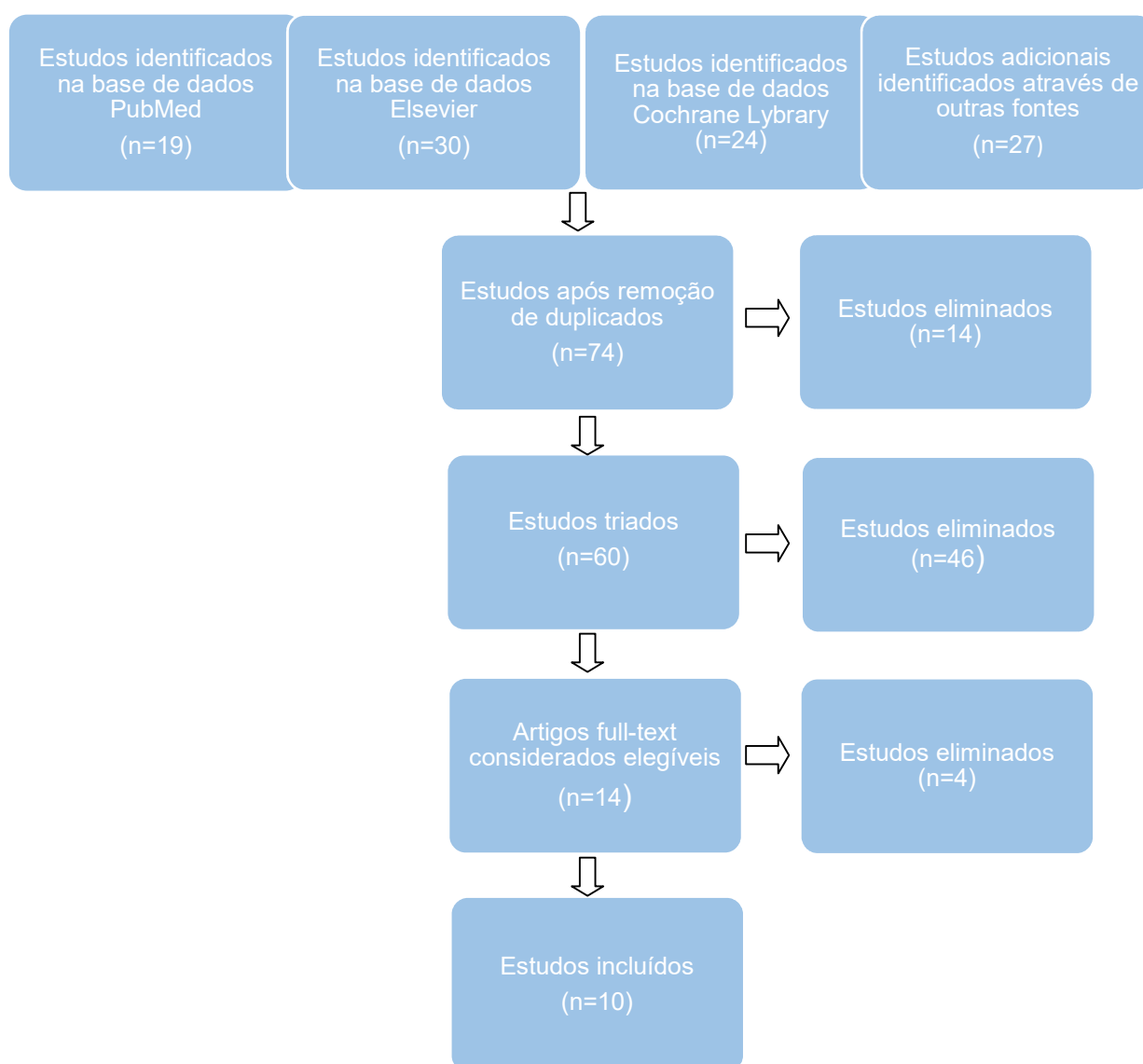


Figura 1: Fluxo de informação através das diferentes fases de revisão. Mapeia o número de registos identificados, incluídos e excluídos.

6.1 Abordagem teórica dos métodos

6.1.1 Intubação Endotraqueal

A intubação endotraqueal (IET) é um procedimento rotineiro em unidades de cuidados intensivos frequentemente com o objetivo de administrar surfactante exógeno o mais precocemente possível, em vez de refletir uma necessidade clara de ventilação assistida. No entanto, estudos recentes evidenciam que dois terços dos RNPT estabelece uma respiração espontânea imediatamente após o nascimento, o que demonstra poder ser um procedimento não necessário.¹⁶

Embora atualmente seja frequente a pré-administração de agentes narcóticos e relaxantes musculares, antes da intubação,¹⁷ se realizada sem controlo da dor¹⁸, pode tornar-se potencialmente traumática.¹⁷

Está associado a risco de complicações iatrogénicas que compreendem mau posicionamento do tubo endotraqueal e perfurações traqueobrônquicas e, a complicações causadas pela VM como volutrauma e barotrauma.¹⁸ O próprio procedimento pode também causar bradicardia, hipóxia, instabilidade hemodinâmica, aumento da pressão intracraniana,¹⁹ colapso alveolar e alta resistência ao fluxo aéreo.¹⁸

Esta técnica leva, inevitavelmente, à colonização microbiana traqueal e retenção de secreções,²⁰ condições que podem resultar em situações de maior gravidade como pneumonias nosocomiais, sépsis e a doença pulmonar crónica.¹⁸

Assim, apesar da administração de surfactante intratraqueal ser ainda o único tratamento específico considerado nas normas de orientação clínica para a SDR (tratamento este que exige intubação e VM), prevê-se que com o desenvolvimento de métodos de administração de surfactante menos invasivos, esta técnica vá sendo progressivamente substituída.^{21,22}

6.1.2 INSURE

No sentido de aliar os benefícios do surfactante e evitar os efeitos negativos da VM prolongada²³ surgiu, na década de 90, o método INSURE.²⁴

A técnica INSURE, assim apelidada tendo em conta as três fases cruciais que compõem o procedimento: “Intubação”, administração de “Surfactante” e “Extubação” difere do método de IET convencional pela extubação logo após a administração do surfactante e substituição por pressão positiva contínua (CPAP), modo de suporte ventilatório não invasivo. Assim, logo após o nascimento, o RN é intubado para administração de surfactante, sendo extubado logo que se apresente estável, passando a ter um suporte ventilatório não invasivo (CPAP).²¹

De facto, este modelo é um procedimento de administração de surfactante utilizado nomeadamente em RN com doença das membranas hialinas, tem sido experimentado nalguns países durante as últimas duas décadas.²

Apesar de teoricamente poder ser um bom método substituto da terapêutica atual, com potencial diminuição da necessidade de VM e redução da incidência de DBP,^{17,21} o seu sucesso está dependente de alguns fatores externos como o peso do RN, a idade gestacional e a gravidade da SDR. Até agora tem mostrado melhores resultados em RN com peso superior a 750 g, SDR leve a moderada e medicados com corticosteróides pré-natais.²

Para além disso continua a implicar sedação e a exigir IET, associando-se aos mesmos efeitos secundários referidos para a IET e não é garantida uma fácil extubação após o procedimento.²¹

Por estes motivos e pelo facto de existirem evidências que comprovam que mesmo curtos períodos de tempo de ventilação com pressão positiva (VPP) podem ser responsáveis por induzir dano no pulmão imaturo e frágil de um RN com défice de surfactante,^{15,23} tem vindo a ser impulsionada a procura e desenvolvimento de métodos menos invasivos que evitem a IET e a sedação.

6.1.3 Técnicas menos invasivas de administração de surfactante

A necessidade de invenção de técnicas minimamente invasivas, mais fáceis de executar,²⁵ tem-se tornado um objetivo incontestável para os clínicos e investigadores na área da neonatologia.²

Subsequentemente, modificações do método INSURE têm sido conceptualizadas, implementadas e avaliadas.¹²

São já vários os métodos menos invasivos, que têm sido abordados. Neles incluem-se a instilação de surfactante com recurso a CEF, a ML, através de aerossóis ou pela IO.^{12,17,26}

Teoricamente, a administração de surfactante através destes métodos não requer sedação e reduz a possibilidade de lesões na via aérea, frequentes na intubação.

Na continuação do texto serão desenvolvidos e explicitados os métodos mencionados.

6.1.3.1 Catéter Endotraqueal Fino

As denominações MIST (minimally invasive surfactant therapy) ou LISA (less invasive surfactant administration) dizem respeito a uma série de técnicas de administração de surfactante através de um CEF.^{2,11} Por se poderem realizar em RN com respiração espontânea, prometem evitar a VM e a IET.^{21,27}

Há dois métodos fundamentais na aplicação desta técnica: o Cologne e o Hobart. Todos os outros existentes são variantes.^{2,11}

O método Cologne, foi aplicado pela primeira vez em 1992 e desde 2001 melhorada por Kribs *et al.*²⁸. Esta técnica recorre à utilização de um catéter nasogástrico que, com a ajuda de uma pinça de Magill, fica posicionado na traqueia do RN, pelo período necessário à instilação de surfactante. Este processo realiza-se sob laringoscopia direta.^{2,11,12}

Em 2011, Dargaville *et al.*²⁹ introduziu o método Hobart que, ao invés de um catéter gástrico, opta pela utilização de um catéter vascular semi-rígido. Devido às características deste catéter, não necessita da pinça de Magill para o seu posicionamento. É igualmente orientado por laringoscopia direta.^{2,11,12,17,30} Esta nova abordagem veio permitir a escolha desta técnica como modo de intervenção por um grupo mais alargado de clínicos, uma vez que só os mais treinados manuseavam a pinça.^{17,27,30}

No que diz respeito ao desenvolvimento da técnica, é ainda incerta a quantidade de surfactante que é necessária administrar para que alcance os pulmões e produza efeito.²⁶

Relativamente à sua execução, embora não seja considerado um método invasivo, já que não recorre à IET ou à VM, o facto de utilizar a laringoscopia direta, pode provocar potenciais danos nos tecidos moles, vias aéreas superiores e cordas vocais. A utilização de pré-medicação analgésica é controversa e não há consenso entre as equipas que o utilizam pois se por um lado ajuda a intervir no RN, por outro pode funcionar como um depressor do centro respiratório. Alguns estudos consideram a utilização da atropina antes do procedimento.^{12,26,31,32}

Todos os estudos disponíveis atualmente sugerem que ambas as técnicas de instilação de surfactante por breve cateterização endotraqueal sejam seguras e relativamente bem toleradas.²⁷

6.1.3.2 Máscara Laríngea

A ML é um instrumento constituído por uma máscara insuflável associada a um tubo de plástico curvado que se insere, de um modo cego, na laringe posterior do RN e diminui a passagem de ar para o esófago. Oferece uma possibilidade de acesso rápido à via aérea, estabelecendo uma ventilação eficaz, mesmo quando realizada por médicos menos experientes.³⁰

O protocolo para a prática desta técnica, sugerido por Trevisanuto *et al.*⁷, envolve a colocação da ML, seguida de instilação de surfactante e posterior ventilação com pressão positiva para que a sua distribuição seja mais rápida e eficaz. Após este processo, o RN é ventilado através de CPAP. Para a sua execução não é exigida pré-medicação analgésica.^{24,30,32}

A administração de surfactante por ML tem o potencial de reduzir a necessidade de IET após o nascimento e, conseqüentemente diminuir a possibilidade de lesão pulmonar causada pela VM.²⁴

No entanto, existem algumas limitações associadas a este método: o facto de não existirem máscaras com tamanho adequado a RN com idade gestacional inferior a 28 semanas e com peso inferior a 1,2 kg, o que acaba por impossibilitar a utilização desta técnica numa grande parte dos RNPT que necessitam de surfactante.^{30,33} Outra das limitações diz respeito ao facto de ser uma técnica realizada de um modo cego o que leva a maior oportunidade de erro.³³

Apesar disso, trata-se de um método potencialmente seguro, que pode ser útil, por exemplo na transferência de RN de hospitais de menor diferenciação para hospitais do grupo III.^{2,12}

6.1.3.3 Instilação Orofaríngea

A IO de surfactante é uma técnica não invasiva de administração de surfactante pouco usada na prática clínica. Na primeira descrição do método, a administração de surfactante era feita durante o trabalho de parto, após a rotura espontânea de membranas, através de um fibroscópio no canal cervical.³⁰

O seu desenvolvimento iniciou-se com estudos em modelos animais nos quais o surfactante era injetado no líquido amniótico. Percebeu-se que esta abordagem levava a uma necessidade de maiores volumes de surfactante, aumentando a sua toxicidade e diminuindo a sua eficácia. No entanto e apesar da maior parte do líquido amniótico ser deglutido, existia uma forte evidência de que conseguia, ainda assim, atingir os pulmões.³⁴

Em 1995, Petrikovsky *et al.*³⁴ realizou um estudo em humanos, tendo administrado o surfactante diretamente na cavidade oral de fetos pré-termo. Apesar de não ter sido relatado nenhuma complicação como infecção materna ou no RN, os investigadores reportaram a necessidade de realização de mais estudos para averiguar com maior certeza a segurança do método.^{30,34}

A eficácia deste método está dependente de algumas condições. Em RN com posição cefálica e que nascem de parto eutócico, os estudos sugerem que o surfactante consiga atingir os pulmões o que permite que a necessidade de oxigénio seja mínima assim como a evidência de SDR. No entanto, em RN nascidos por cesariana, acredita-se que o facto de não serem comprimidos no canal vaginal, leve a um excesso de fluido pulmonar residual nas suas vias aéreas e não lhes permita aspirar a solução com surfactante tão eficazmente. Nos RN de parto eutócico mas com uma apresentação não cefálica, este processo tende a ser mais demorado o que leva a que o RN consiga efetuar algumas inspirações espontâneas antes do tratamento, tornando-o também menos eficaz.²⁰ Assim, algumas das limitações deste método passam por não ser tão eficaz em RN nascidos por cesariana, com má-apresentação fetal ou com compromisso respiratório perinatal.³⁰

Atualmente a grande maioria dos estudos diz respeito a investigações realizadas em animais e são raros os estudos efetuados em humanos.³⁵

6.1.3.4 Aerossóis

A administração de surfactante através de aerossóis é considerada como uma das técnicas mais promissoras dos métodos não invasivos e minimamente invasivos. Realmente, este método parece ser um dos únicos a evitar a manipulação da via aérea do RN.^{2,30}

No entanto, para que esta técnica consiga ser eficaz, existem alguns pré-requisitos. Em primeiro lugar é preciso garantir que a passagem da solução líquida para o formato aerossol não altera a composição inicial do surfactante, nomeadamente pela perda ou alteração de proteínas.³⁶ Seguidamente, tem que se atingir o tamanho ideal que garanta que as partículas consigam penetrar no pulmão imaturo. Por último, estas mesmas partículas necessitam de se reagregar no local onde vão atuar, de modo a manter a sua atividade biológica.³⁰

Atualmente, existem alguns estudos em curso centrados nesta técnica. No entanto o facto de não existir ainda um método padronizado, torna-os de difícil comparação, uma vez que são utilizadas diferentes formas de preparação do aerossol e dispositivos inalatórios distintos.³⁷ De entre eles, destacam-se os nebulizadores pneumáticos (jet nebulizer) e os ultrassónicos, que sendo mais antigos, têm o inconveniente de degradar as proteínas do

surfactante. Recentemente, surgiram os nebulizadores com membrana vibratória, mais eficientes e seguros na distribuição do produto.^{2,30}

Apesar desta fórmula ter sido pensada há algumas décadas, por ainda não existirem dados suficientes no que diz respeito aos valores ideais de dose e fluxo de surfactante, tamanho das partículas aerossolizadas e tempo de ventilação necessária para obter a máxima eficácia, leva a que não seja ainda utilizada em grande escala.^{23,30}

6.2 Comparação dos métodos

6.2.1 Características dos estudos

Da pesquisa efetuada, entre 2008 e 2018, foram apurados dez estudos que comparam a eficácia da técnica de administração de surfactante pela abordagem tradicional (IET com recurso a VM) em relação a métodos não invasivos. Três abordam a técnica INSURE (Dani *et al.* 2010, Nayeri *et al.* 2014 e Kazemian *et al.* 2017 - Tabela I), um a ML (Barbosa *et al.* 2017 - Tabela II), cinco abordam o CEF (Kribs *et al.* 2010, Mehler *et al.* 2012, Klebermass-Schrehof *et al.* 2013, Kribs *et al.* 2015 e Candela *et al.* 2015 - Tabela III), e um a IO (Agarwal *et al.* 2016 - Tabela IV). De notar que os grupos de RN tratados pelo método convencional nos estudos de Mehler *et al.* 2012, Klebermass-Schrehof *et al.* 2013 e Candela *et al.* 2015 se referem a controlos históricos.

Os estudos referidos são muito díspares e nem todos são randomizados. Variam entre estudos retrospectivos, prospetivos e descritivos (Estudos retrospectivos: Mehler *et al.* 2012 e Klebermass-Schrehof *et al.* 2013; Estudos prospetivos: Agarwal *et al.* 2016 e Barbosa *et al.* 2017; Estudos descritivos: Dani *et al.* 2010, Kribs *et al.* 2010 Candela *et al.* 2015 e Kazemian *et al.* 2017; Estudos clínicos randomizados: Nayeri *et al.* 2014 e Kribs *et al.* 2015).

6.2.2 Tamanho da amostra

Nos estudos incluídos, o tamanho da amostra varia de um valor mínimo de 40 até ao máximo de 1541 RN.

6.2.3 Idade gestacional dos RN

A idade gestacional média dos RN nos diferentes estudos, encontra-se explicitada nas tabelas I, II, III e IV.

6.2.4 Localização dos estudos

Seis estudos foram realizados na Europa (Kribs *et al.* 2010, Dani *et al.* 2010, Mehler *et al.* 2012, Klebermass-Schrehof *et al.* 2013, Kribs *et al.* 2015 e Candela *et al.* 2015), três na Ásia (Nayeri *et al.* 2014, Agarwal *et al.* 2016 e Kazemian *et al.* 2017) e um na América do Sul (Barbosa *et al.* 2017). A maioria dos estudos desenrolou-se apenas num centro hospitalar. No entanto, o estudo de Kribs *et al.* 2015²² envolveu 13 centros e o de Kribs *et al.* 2010³⁹ contou com a participação de 15 centros de vários países.

6.2.5 Parâmetros comparados

A maioria dos estudos, compara os diferentes métodos de administração quanto à mortalidade, necessidade de: ventilação invasiva, IET ou oxigenoterapia e incidência de DBP.

Há estudos que comparam a incidência de diferentes comorbilidades nomeadamente: pneumotórax^{22,38-42,45}, hemorragia peri-intraventricular (HPIV)^{22,38-45}, persistência do canal arterial (PCA)^{22,38-42,44}, enterocolite necrosante (ECN)^{22,38,39,40,43,44}, retinopatia da prematuridade (ROP)^{22,38,39,40,42-45}, leucomalácia periventricular (LPV)^{22,39,40,43,44} e sépsis^{39,42,45}.

Tabela I: Comparação do método INSURE em relação ao método convencional

Autor	Data do estudo	RN INSURE/ IET	Idade gestacional média INSURE/IET	Peso médio INSURE/IET	Resultados
Dani <i>et al.</i> 2010 ⁴⁰	2005-2008	75/30	27.1±2 sem 25,7±1,9 sem	855±249 g 739±210 g	↓mortalidade ↓VM ↓DBP ↓oxigenoterapia
Nayeri <i>et al.</i> 2014 ⁴¹	SI	21/21	31±2,6 sem 30,3±2,87 sem	1532,4±539 g 1484,7±572 g	↓mortalidade ↓VM ↓DBP ↓oxigenoterapia
Kazemian <i>et al.</i> 2017 ⁴²	2012-2013	60/60	30,9±2 sem 30,1±2 sem	1535 ±489 g 1517±464 g	↓mortalidade ↓VM

Legenda: DBP=displasia broncopulmonar; IET=intubação endotraqueal; sem=semanas; SI=sem informação; VM=ventilação mecânica.

Tabela II: Comparação do método por Máscara Laríngea em relação ao método convencional

Autor	Data do estudo	Nº de RN ML/IET	Idade gestacional média ML/IET	Peso médio ML/IET	Resultados
Barbosa et al. 2017 ⁴⁵	2011-2014	26/22	31 sem 31 sem	1515 g 1495 g	↓VM =DBP =oxigenoterapia

Legenda: DBP=displasia broncopulmonar; IET=intubação endotraqueal; M=máscara laríngea; sem=semanas; SI=sem informação; VM=ventilação mecânica.

Tabela III: Comparação do método Catéter Endotraqueal Fino em relação ao método convencional.

Autor	Data do estudo	Nº de RN CEF/IET	Idade gestacional média CEF/IET	Peso médio CEF/IET	Resultados
Kribs et al. 2010 ³⁹	2003-2007	319/1222	27,3±1,9 sem 27,9±1,9 sem	945±279 g 1018±277 g	↓mortalidade ↓VM ↓DBP
Mehler et al. 2012 ⁴³	2001-2007	164/44	23,7 sem 31,2 sem	610±138 g 641±138 g	↓mortalidade ↓VM ↓DBP
Klebermass-Schrehof et al. 2013 ⁴⁴	2009-2011	224/182	25,3±1,3 sem 25,4±1,3 sem	768±187 g 804±197 g	↓mortalidade ↓VM =DBP ↓oxigenoterapia
Kribs et al. 2015 ²²	2009-2012	107/104	25,3±1,1 sem 25,2±0,91 sem	711±195 g 674±165 g	↓mortalidade ↓VM ↓DBP
Candela et al. 2015 ³⁸	2013-2014	19/28	30 ±5 sem 30±4 sem	1484±443 g 1690±549 g	↓VM =DBP =oxigenoterapia

Legenda: CEF=catéter endotraqueal fino; DBP=displasia broncopulmonar; IET=intubação endotraqueal; sem=semanas; VM=ventilação mecânica.

Tabela IV: Comparação do método por Instilação Orofaríngea em relação ao método convencional

Autor	Data do estudo	Nº de RN IO/IET	Idade gestacional média IO/IET	Peso médio IO/IET	Resultados
Agarwal et al. 2016 ³⁵	2013-2104	20/20	30,4±5,8 sem 27,8±3,5 sem	1295±475 g 1300±388 g	= VM ↓ DBP grave

Legenda: DBP=displasia broncopulmonar; IET=intubação endotraqueal; IO=instilação orofaríngea; sem=semanas; VM=ventilação mecânica.

6.2.6 Comparação do método INSURE em relação ao método convencional

Mortalidade

Dani *et al.* 2010⁴⁰ demonstra uma redução da mortalidade com a aplicação do método INSURE (9% INSURE vs 47% IET; $p < 0,001$) assim como o ensaio de Kazemian *et al.* 2017⁴² (6,6% INSURE vs 21,6% IET ; $p = 0,01$). O estudo de Nayeri *et al.* 2014⁴¹ apresenta uma informação concordante, embora esta redução não tenha significado estatístico (14,3% INSURE vs 28,6% IET; $p = 0,259$).

Ventilação mecânica

Todos os estudos⁴⁰⁻⁴² reportam uma diminuição da necessidade de VM nos grupos tratados com INSURE em relação aos RN submetidos ao método convencional. (Dani *et al.* 2010: 9% INSURE vs 20% IET; $p < 0,05$), Nayeri *et al.* 2014: 23,8% INSURE vs 66,7% IET; $p = 0,005$ e Kazemian *et al.* 2017: 5% INSURE vs 10% IET; $p = 1$).

Displasia broncopulmonar e oxigenoterapia

Dani *et al.* 2010 (11% INSURE vs 20% IET; $p < 0,001$) indica que a incidência de DBP diminui no grupo tratado pelo método INSURE. No estudo de Nayeri *et al.* 2014⁴¹, nenhum dos RN submetidos à técnica menos invasiva desenvolve esta patologia (0% INSURE vs 9,5% IET; $p = 0,147$). A incidência da DBP não é estudada no ensaio de Kazemian *et al.* 2017⁴².

Em relação à terapêutica com oxigénio os estudos de Dani *et al.* 2010⁴⁰ e Nayeri *et al.* 2014⁴¹ relatam uma diminuição da sua necessidade com aplicação do método menos invasivo.

Diversos

- Pneumotórax: Todos os estudos demonstram que a prevalência desta patologia diminui com a utilização de INSURE: Kazemian *et al.* 2017⁴² (1,6% INSURE vs 21,6% IET; $p = 0,01$), Dani *et al.* 2010 (3% INSURE vs 10% IET; $p = SI$) e Nayeri *et al.* 2014 (14,3% INSURE vs 28,6% IET; $p = 0,259$).
- Hemorragia periventricular: em relação à probabilidade de HPIV, todos os estudos⁴⁰⁻⁴² apresentam concordância na redução da sua incidência (Dani *et al.* 2010: 17% INSURE vs 47% IET; $p < 0,05$) (Nayeri *et al.* 2014: 9,5% INSURE vs 42,9% IET; $p = 0,014$) (Kazemian *et al.* 2017: 20% INSURE vs 41,6% IET; $p = 0,01$).

- Persistência do canal arterial: no que diz respeito à PCA, todos os estudos concordam numa diminuição da sua incidência nos RN tratados pelo método INSURE. O estudo de 2010⁴⁰ revela uma diferença de 76% INSURE vs 83% IET; p=ns. O estudo de 2014⁴¹ mostra uma redução mais significativa, de 52,3 % (4,8% INSURE vs 57,1% IET; p=0,001). O estudo de Kazemian *et al.* 2017⁴² demonstra uma diminuição (15% INSURE vs 23,3% IET; p=0,24).
- Enterocolite necrosante: Dani *et al.* 2010⁴⁰ é o único que conclui sobre a incidência de ECN, sendo semelhante no grupo em estudo e no grupo controlo (Dani *et al.* 2010: 3% INSURE vs 7% IET; p=SI).
- Retinopatia da prematuridade: no estudo de 2017⁴² verifica-se uma diminuição da incidência de ROP nos RN tratados por INSURE (28,3% INSURE vs 46,6% IET; p=0,03). No estudo de 2010⁴⁰ conclui-se que a incidência desta patologia é semelhante entre os dois grupos (4% INSURE vs 7% IET; p=SI).
- Leucomalácia periventricular: Dani *et al.* 2010⁴⁰ conclui haver uma incidência semelhante nos RN submetido à técnica INSURE ou à convencional (7% INSURE vs 7% IET; p=SI).
- Sepsis: segundo Kazemian *et al.* 2017⁴² a incidência de sepsis é semelhante nos grupos tratados pelo método INSURE ou pelo método convencional (5% INSURE vs 10% IET; p=0,29)

6.2.7 Comparação da Máscara Laríngea em relação ao método convencional

Mortalidade

O estudo de Barbosa *et al.* 2017⁴⁵ não revela diferenças na mortalidade entre os dois grupos. Apenas dois RN do grupo IET (4,1%) morreram devido a sepsis.

Ventilação mecânica

É demonstrada uma redução da necessidade de recorrer à VM e IET nos RN tratados com ML (Barbosa *et al.* 2017⁴⁵: 46,1% ML vs 100% IET ;p=0,043).

Displasia broncopulmonar e oxigenoterapia

Conclui-se que a incidência de DBP não varia independentemente da técnica selecionada para instilação de surfactante. A necessidade de oxigénio também é semelhante.

Diversos

- Pneumotórax: Barbosa *et al.* 2017⁴⁵ relata que no grupo tratado por ML apenas um RN desenvolve pneumotórax. No grupo submetido a IET não se regista nenhum caso (4% ML vs 0% IET; p=ns).
- HPIV: Barbosa *et al.* 2017⁴⁵ conclui que a HPIV de grau I é independente da técnica de tratamento seleccionada: oito RN de cada grupo desenvolveram a patologia (31% ML vs 36% IET; p=ns). Apenas um RN do grupo em estudo desenvolveu HPIV grau III (0% ML vs 4,5% IET; p=ns).
- Retinopatia da prematuridade: Barbosa *et al.* 2017⁴⁵ indica que a incidência da ROP é ligeiramente inferior no grupo tratado por ML (42% ML vs 50% IET; p=ns).
- Sépsis: segundo Barbosa *et al.* 2017⁴⁵ esta condição é semelhante entre os grupos (p=ns ou p>0,05).

6.2.8 Comparação do Catéter Endotraqueal Fino em relação ao método convencional

Mortalidade

Quatro dos estudos considerados concluem haver diminuição da mortalidade nos grupos submetidos a CEF em relação aos controlos tratados por IET e VM (Mehler *et al.* 2012⁴³: 20% CEF vs 39% IET; p<0,05, Klebermass-Schrehof *et al.* 2013⁴⁴: 24,2% CEF vs 35,9% IET; p=0,002, Kribs *et al.* 2015²²: 9,3% CEF vs 11,5% IET; p=0,59 e Kribs *et al.* 2010³⁹: 2,5% CEF vs 3,8% IET; p=0,4). No entanto os ensaios de Kribs *et al.*^{22,39} não têm significado estatístico relevante. O estudo de Candela *et al.* 2015³⁸ não apresenta resultados relativos a este indicador.

Ventilação mecânica

Em quatro estudos é relatada uma redução da necessidade de VM/ IET nos grupos submetidos à técnica menos invasiva (Kribs *et al.* 2010³⁹: 42% CEF vs 58% IET; p<0,001, Mehler *et al.* 2012⁴³: 51% CEF vs 72% IET; p<0,05, Klebermass-Schrehof *et al.* 2013⁴⁴: 59% CEF vs 78% IET; p<0,001 e Kribs *et al.* 2015²²: 74,8% CEF vs 99% IET; p<0,001).

Kribs *et al.* 2015²² e Candela *et al.* 2015³⁸ revelam ainda uma diminuição da duração da ventilação invasiva.

Displasia broncopulmonar e oxigenoterapia

Em relação à DBP, Kribs *et al.* 2010³⁹ (10,9% CEF vs 17,5% IET; p=0,004), Mehler *et al.* 2012⁴³ (18% CEF vs 37% IET; p<0.05), Klebermass-Schrehof *et al.* 2013⁴⁴ (40,1% CEF vs 50,5% IET; p=0,03) e Kribs *et al.* 2015²² (23,4% CEF vs 29,8% IET; p=0,19) verificam uma redução da sua incidência nos RN tratados por CEF. O estudo referente a Candela *et al.* 2015³⁸ conclui que esta patologia não varia consoante o método utilizado.

Os estudos de Klebermass-Schrehof *et al.* 2013⁴⁴ e de Candela *et al.* 2015³⁸ são os únicos que fazem referência à necessidade de terapêutica com oxigénio. Enquanto que no de 2013⁴⁴ se observa uma diminuição da necessidade de oxigénio aos 28 dias (69.7% CEF vs 76.9% IET; p=0.002), no de 2015³⁸, com uma população em estudo muito inferior, infere-se uma necessidade idêntica entre os RN tratados com o novo método relativamente aos RN tratados com o método convencional (2,5 dias CEF vs 1,5 dias IET).

Diversos

- Pneumotórax: relativamente à incidência de pneumotórax, Kribs *et al.* 2015²² verifica uma redução desta condição no grupo tratado pela técnica menos invasiva (4.8% CEF vs 12.6% IET; p=0.04); Já Candela *et al.* 2015³⁸ considera que a sua probabilidade é semelhante entre os grupos em estudo e os grupos controlo assim como Kribs *et al.* (7,9% CEF vs 6,6% IET; p=0,4) e Klebermass-Schrehof *et al.* 2013⁴⁴ (5,8% CEF vs 4,3% IET; p=ns).
- HPIV: esta é uma das patologias abordada em todos os estudos^{22,38,39,43,44}. A maioria conclui haver semelhança na HPIV ligeira (grau I e II), verificando-se uma diminuição da HPIV grave (grau III e IV) nos grupos submetidos a CEF. O estudo de Candela *et al.* 2015³⁸ é o único que mostra não haver diferença em relação à HPIV ligeira e grave, independentemente da técnica utilizada,.
- Persistência do canal arterial: Kribs *et al.* 2010³⁹ (2,8% CEF vs 7,5% IET; p=0,02) conclui acerca da diminuição da incidência desta patologia. Candela *et al.* 2015³⁸ e Kribs *et al.* 2015²² (1,9% CEF vs 4,8% IET; p=0,25) não encontram diferenças significativas entre o grupo em estudo e o grupo controlo. Klebermass-Schrehof *et al.* 2013⁴⁴ assume um aumento (74,7% CEF vs 52,6 % IET; p<0,001). De notar que a comparação efetuada nos estudos de Kribs *et al.* 2010³⁹ e Kribs *et al.* 2015²² diz

respeito à incidência da persistência do canal arterial com necessidade de tratamento cirúrgico.

- Enterocolite necrosante: todos os estudos que abordam esta patologia concordam que a sua incidência é independente da técnica de administração de surfactante: Kribs *et al.* 2010³⁹ (5,6% CEF vs 5,2% IET; $p=0,74$), Mehler *et al.* 2012⁴³ (2% CEF vs 2% IET; $p=ns$), Kribs *et al.* 2015²² (17,8% CEF vs 16,3% IET; $p=0,74$), Klebermass-Schrehof *et al.* 2013⁴⁴ (8,1% CEF vs 10,1% IET; $p=ns$) e Candela *et al.* 2015³⁸ (este estudo não apresenta probabilidades referindo apenas que a diferença encontrada entre grupos não tem significado estatístico). De notar que a comparação efetuada nos estudos de Kribs *et al.* 2010³⁹, Mehler *et al.* 2012⁴³ e Kribs *et al.* 2015²² é referente à incidência da ECN com necessidade de tratamento cirúrgico.
- Retinopatia da prematuridade: Mehler *et al.* 2012⁴³ (15% CEF vs 19% IET; $p=ns$) refere uma diminuição da incidência de ROP nos grupos tratados com CEF ou IET Kribs *et al.* 2010³⁹ (6,6% CEF vs 4,8% IET; $p=0,2$), Kribs *et al.* 2015²² (1,9% CEF vs 6,7% IET; $p=0,1$) e Candela *et al.* 2015³⁸ concluem que a incidência desta patologia é semelhante. Klebermass-Schrehof *et al.* 2013⁴⁴ (33,7% CEF vs 14,2% IET; $p>0,01$) indica um aumento da sua incidência nos RN submetidos ao CEF. Os estudos de 2010³⁹, 2012⁴³ e 2015²² comparam este indicador relativamente a um maior grau de gravidade (necessidade de tratamento com laser).
- Leucomalácia periventricular: os estudos publicados em 2010, 2012, 2013 e 2015 apresentam resultados no que concerne a esta patologia. Kribs *et al.* 2015²² (3,7% CEF vs 10,6% IET; $p=0,06$) denota uma diminuição no grupo submetido a CEF. Kribs *et al.* 2010³⁹ conclui que a percentagem de RN afetados é semelhante nos dois grupos (4,5% CEF vs 4,7% IET; $p=1$) assim como Mehler *et al.* 2012⁴³ (2% CEF vs 0% IET; $p=ns$) e Klebermass-Schrehof *et al.* 2013⁴⁴ (1,5% CEF vs 2,6% IET; $p=n.s.$). Os estudos referentes a 2012⁴³, 2013⁴⁴ e 2015²² dizem respeito à leucomalácia periventricular quística.
- Sépsis: relativamente à sépsis, Kribs *et al.* 2010³⁹ refere uma incidência semelhante nos RN tratados com o CEF ou com o método convencional (22,9% CEF vs 21,1% IET; $p=0,5$)

6.2.9 Comparação da Instilação Orofaríngea em relação ao método convencional

Mortalidade

Agarwal *et al.* 2016³⁵ é o único autor que compara a técnica de IO em 20 RN com a IET num grupo com igual número de participantes. Este estudo não compara os métodos quanto à mortalidade.

Ventilação mecânica

No que diz respeito à necessidade de VM não existem diferenças entre o grupo em estudo e o grupo controlo.

Displasia broncopulmonar e oxigenoterapia

O grupo tratado com IO apresenta uma incidência de DBP idêntica nos dois grupos, sendo que 4 RN (ou seja, 20% dos RN) em cada grupo desenvolveram a patologia. Não se retiram conclusões acerca da necessidade de terapêutica com oxigénio e respetiva duração.

Diversos

É referido que a necessidade de doses de surfactante após o procedimento é menos frequente no grupo em estudo em comparação com o grupo controlo.

7 Discussão

A SDR continua a ser uma realidade na área da neonatologia. O nascimento de RNPT com esta síndrome leva a uma necessidade de atuação médica rápida e eficaz no sentido de aumentar a sobrevida e diminuir a morbidade.

O tratamento da SDR, pelo método convencional, realiza-se através da associação entre a IET e a VM. Esta terapêutica garante a ventilação dos RN e permite a administração de surfactante exógeno. No entanto, está altamente associada a risco de baro e volutrauma e consequentemente a desenvolvimento de DBP.²⁶

Num esforço para minimizar o dano pulmonar, foram estudadas alternativas à ventilação invasiva, tendo surgido técnicas de ventilação não invasiva, como por exemplo o CPAP. Recentemente, estudos controlados de grandes dimensões como o COIN trial⁴⁶, SUPPORT trial⁴⁷ e CURPARP trial⁴⁸ confrontaram o método convencional com o CPAP tendo demonstrado que a preferência pela ventilação não invasiva, em RNPT, reduz o risco de DBP e a mortalidade.^{6,26,49}

Assim, na última década tem-se verificado uma prática cada vez mais frequente deste método como terapêutica primária do SDR. Esta abordagem levou a que os investigadores se questionassem acerca da obrigatoriedade de utilização de surfactante em todos os RN e, perante a sua utilização, qual seria a altura ideal para a sua administração.⁴⁹

Neste sentido, desenvolveram-se as técnicas de administração de surfactante de forma não invasiva ou minimamente invasiva que visam a sua utilização em RN com respiração espontânea e que podem ser usadas simultaneamente com o CPAP. Deste modo, os RNPT que se apresentam com SDR são conectados a um aparelho de CPAP após o seu nascimento e perante a necessidade de surfactante exógeno podem receber a terapêutica através destes novos métodos, mantendo o suporte ventilatório.

Neste estudo de revisão faz-se a abordagem teórica dos métodos de administração de surfactante de forma minimamente invasiva sendo também apresentada uma comparação de alguns deles (os mais investigados) relativamente à técnica atualmente adotada.

7.1 Comparação do INSURE em relação ao método convencional

A técnica INSURE, acrónimo de “Intubation, Surfactant, Rapid Extubation” é o primeiro método que surge na transição entre métodos invasivos e minimamente invasivos, em 1990. Apesar de não evitar a IET para administração de surfactante, efetua-se uma extubação de forma mais precoce do que no método tradicional, numa tentativa de evitar ou minimizar os riscos associados à IET e VM prolongadas.

Nesta revisão, foram explorados três estudos que comparam o método INSURE e o método tradicional (Dani *et al.* 2010⁴⁰, Nayeri *et al.* 2014⁴¹ e Kazemian *et al.* 2017⁴²).

Estatisticamente, dois artigos associaram o método INSURE com uma redução da mortalidade^{40,42}. A diminuição da necessidade de oxigenoterapia e de VM foi comprovada por dois^{40,41}. Concluiu-se acerca da redução da DBP apenas num estudo⁴⁰.

Todos os estudos concordaram numa redução da HPIV⁴⁰⁻⁴².

7.2 Comparação da Máscara Laríngea em relação ao método convencional

Apenas um ensaio comparativo foi considerado neste estudo de revisão o que tornou mais difícil inferir conclusões acerca da eficácia e benefícios da ML.

Ainda assim, concluiu-se não haver diferença em relação à mortalidade, incidência de DBP e necessidade de oxigenoterapia, independentemente do método selecionado.

Quanto à ventilação invasiva demonstrou-se uma diminuição da sua necessidade nos RN submetidos a ML.

7.3 Comparação do Catéter Endotraqueal Fino em relação ao método convencional

Fora apresentados cinco artigos que compararam a utilização do CEF com o método convencional^{22,38,39,43,44}.

Concluiu-se que a utilização do CEF se associou a uma redução da mortalidade (embora apenas dois artigos^{43,44} apresentem significado estatístico em relação a este parâmetro) e da necessidade de VM e de IET^{22,39,43,44}. Dois estudos^{22,38} referiram uma menor duração da ventilação. A maioria dos ensaios demonstrou uma diminuição na incidência de DBP^{39,43,44} e de HPIV grave^{22,39,43,44} com a utilização do CEF. A incidência de ECN foi semelhante, independentemente da técnica utilizada^{22,38,39,43,44}.

Relativamente a indicadores como pneumotórax, PCA, ROP e LPV não houve concordância entre os artigos apresentados. De notar que embora comparem as mesmas patologias, nem sempre o fazem relativamente ao mesmo grau de gravidade, pelo que se torna difícil inferir conclusões.

Importante salientar que embora exista um estudo⁴⁴ que refira um aumento da incidência da PCA e ROP nos RN tratados com CEF, o autor explica que este aumento poderá estar relacionado com a maior taxa de sobrevivência de RN tratados com CEF em relação aos RN submetidos a IET.

7.4 Comparação da Instilação Orofaríngea em relação ao método convencional

Nesta revisão, apenas se considerou um estudo com a abordagem desta técnica: Agarwal *et al.* 2016³⁵.

São poucas as conclusões que se retiram através deste ensaio. Concluiu-se apenas que a necessidade de VM foi idêntica independentemente do método utilizado assim como a incidência de DBP.

8 Conclusão

Este artigo de revisão teve como objetivo a comparação da eficácia dos métodos minimamente invasivos de administração de surfactante em relação à técnica convencional. Deste modo, foram apresentados três ensaios acerca do método INSURE, cinco relativos ao CEF, um sobre a ML e um respeitante à IO.

A obtenção de resultados e conclusões foi dificultada pela escassez de artigos encontrados. Realmente, trata-se de uma área ainda pouco explorada, caracterizada por uma publicação pobre de trabalhos de investigação, o que em parte se pode dever ao facto de envolver estudos em RN.

Conclui-se que a aplicação dos métodos INSURE e CEF são os que têm despertado maior interesse.

O INSURE, representa a transição entre o método convencional e os métodos minimamente invasivos. Trata-se da técnica mais utilizada na última década. No entanto, atualmente, a investigação aponta na direção de procedimentos ainda menos invasivos dos quais se destaca, por ser um dos mais estudados, o CEF. Deduz-se que este mesmo método possa até apresentar maior eficácia na redução tanto da mortalidade como da necessidade de ventilação invasiva, quando comparado com a técnica realizada na prática corrente.

Presentemente, os novos métodos de administração de surfactante são técnicas pouco utilizadas. Apesar disso, demonstram ser procedimentos relativamente seguros, associados a uma percentagem reduzida de efeitos secundários.

Se a investigação evoluir nesse sentido e mais estudos forem desenvolvidos, representam técnicas bastante promissoras com capacidade de substituição da IET e VM num futuro próximo e em larga escala.

Agradecimentos

À Dr^a. Cristina Resende pela orientação, coordenação e sobretudo pela disponibilidade constante para a ajuda na realização deste trabalho.

À Professora Doutora Guiomar Oliveira, pela revisão desta tese.

À família, namorado e amigos por todo o apoio e encorajamento ao longo do meu percurso académico.

Referências Bibliográficas

1. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw.* 2015;34(4):231–8.
2. Aguar M, Vento M, Dargaville PA. Minimally Invasive Surfactant Therapy: An Update. *Neoreviews.* 2014;15(7):e275–85.
3. Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous distending airway pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (7):CD002271.
4. Dager S, Le Bourgeois F, Guichoux J, Brissaud O. Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'enfant : évolution de la définition et nouveautés de la conférence de consensus pédiatrique. *J Eur des Urgences Reanim.* 2017;29(2):100–6.
5. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* 1980;1(8159):55-9.
6. Lopez E, Gascoin G, Flamant C, Merhi M, Tourneux P, Baud O. Exogenous surfactant therapy in 2013: What is next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC Pediatr.* 2013;13(1):1–11.
7. Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, Micaglio M, Verghese C, Zanardo V. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate.* 2005;87(4):217–20.
8. Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration—a survey. *Eur J Pediatr.* 2016;176(2):147–54.
9. Decreto Regulamentar nº14/2012 de 26 de Janeiro de 2012, Artigo 2º. Diário da República, 1.ª série — N.º 19. Ministério da Saúde.
10. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Spee cP, Vento M, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update. *Neonatology.* 2013;103:353-368.
11. Aguar M, Nuñez A, Cubells E, Cernada M, Dargaville PA, Vento M. Administration of surfactant using less invasive techniques as a part of a non-aggressive paradigm towards preterm infants. *Early Hum Dev.* 2014;90:S57–9.

12. More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: A meta-narrative review. *JAMA Pediatr.* 2014;168(10):901–8.
13. Wright CJ, Polin RA. Noninvasive Support Does It Really Decrease Bronchopulmonary Dysplasia? *Clin Perinatol.* 2016;43(4):783–98.
14. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia e Who might benefit. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22:290-295.
15. Kribs A. Minimally Invasive Surfactant Therapy and Noninvasive Respiratory Support. *Clin Perinatol.* 2016;43(4):755–71.
16. Blennow M, Bohlin K. Surfactant and Noninvasive Ventilation. *Neonatology.* 2015; 107:330–6.
17. Dargaville PA, Kamlin COF, Paoli AG De, Carlin JB, Orsini F, Soll RF, *et al.* The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25 – 28 weeks gestation. *BMC Pediatr.* 2014;14:1–13.
18. Foglia EE, Jensen EA, Kirpalani H. Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Perinatol.* 2017;37:1171–9.
19. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An Open Label, Pilot Study of Aerosurf Combined with nCPAP to Prevent RDS in Preterm Neonates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23(5):303–9.
20. Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol.* 2004;24(6):360–5.
21. 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 Int J Paediatr.* 2014;103(6):229–33.
22. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, *et al.* Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169:723-30.
23. Kanmaz, HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant Administration via Thin Catheter During Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2013;131: e502-e509.

24. 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 (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD008309.
25. Lamberska T, Settelmayerova E, Smisek J, Luksova M, Maloskova G, Plavka R. Oropharyngeal surfactant for births under 25 weeks. *ARNP J Eng Appl Sci.* 2017;12(10):3218–21.
26. Lau CSM, Chamberlain RS, Sun S. Less Invasive Surfactant Administration Reduces the Need for Mechanical Ventilation in Preterm Infants: a meta-analysis *Glob Pediatr Heal.* 2017;24:1-9.
27. Dargaville PA. Innovation in surfactant therapy I: Surfactant lavage and surfactant administration by fluid bolus using minimally invasive techniques. *Neonatology.* 2012;101(4):326–36.
28. Kribs A, Pillekamp F, H unseler 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;17:364–9.
29. Dargaville P, Aiyappan A, Cornelius A. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96:F243–8.
30. Gupta S, Donn SM. Novel approaches to surfactant administration. *Crit Care Res Pract.* 2012; 2012:278483.
31. Ali E, Wahed MA, Alsalami Z, Abouseif H, Gottschalk T, Rabbani R, *et al.* New modalities to deliver surfactant in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med.* 2016; 29:3519-24.
32. Vannozi I, Ciantelli M, Moscuza F, Scaramuzza RT, Panizza D, Sigali E, *et al.* Catheter and Laryngeal Mask Endotracheal Surfactant Therapy: the CALMEST approach as a novel MIST technique. *J Matern Neonatal Med.* 2016;30(19):2375–7.
33. Dargaville PA. Administering surfactant without intubation-what does the laryngeal mask offer us? *J Pediatr.* 2017;93(4):313–6.
34. Petrikovsky BM, Lysikiewics A, Markin LB, Slomko Z. In utero Surfactant Administration to Preterm Human Fetuses using Endoscopy. *J Exp Psychol Gen.* 1995;136(1):23–42.

35. Agarwal N, Bathwal S, Kriplani A, Deorari A, Bhatla N. Intra-amniotic instillation of surfactants for the prevention of neonatal respiratory distress syndrome following preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet.* 2016;135(2):196–9.
36. Hertel SP, Winter G, Friess W. Protein stability in pulmonary drug delivery via nebulization. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014; 93(1):79-94.
37. Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: Surfactant administration by aerosolization. *Neonatology.* 2012;101(4):337–44.
38. Candela FJC, Díaz CV, Berenguer MJF, Robles MIS, Gomis CV, Durá JLQ. Terapia con surfactante con técnica mínimamente invasiva: experiencia en un hospital terciario. *An Pediatr.* 2015; 84(2):79–84.
39. Kribs A, Härtel C, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J, *et al.* Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Pädiatrie.* 2010;222(1):13–7.
40. Dani C, Corsini I, Bertini G, Fontanelli G, Pratesi S, Rubaltelli FF. The INSURE method in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. *J Matern Neonatal Med.* 2010;23(9):1024–9.
41. Nayeri FS, Esmailnia Shirvani T, Aminnezhad M, Amini E, Dalili H, Bijani FM. Comparison of INSURE method with conventional mechanical ventilation after surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: Therapeutic challenge. *Acta Med Iran.* 2014;52(8):596–608.
42. Kazemian F, Arzani A, Haghshenas M, Akbarian Z. Short-Term Complications in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome Treated with Rapid Extubation of Tracheal Tube Following Administration of Surfactant (INSURE) and Mechanical Ventilation Methods. *Pars J Med Sci* 2017;37(4):1–7.
43. Mehler K, Grimme J, Abele J, Huenseler C, Roth B, Kribs A. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2012;101(12):1232–9.
44. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, *et al.* Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: Impact on mortality and morbidity. *Neonatology.* 2013;103(4):252–8.

45. Barbosa RF, Silva ACS, Silva YP. A randomized controlled trial of the laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;193(4):40–46.e1.
46. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, Carlin JB. Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. *new Engl J Med Orig*. 2008;358:700–8.
47. Vaucher YE, Peralta-Carcelen M, Finer NN, Carlo WA, Gantz MG, Walsh MC, *et al*. Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial. *N Engl J Med*. 2012;18(2):116.
48. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Umberto S, Zbynek S, Martinelli S, *et al*. Prophylactic or Early Selective Surfactant Combined With nCPAP in Very Preterm Infants. *Am Acad Pediatr*. 2010;53(3-4):147–57.
49. Shim GH. Update of minimally invasive surfactant therapy. *Korean J Pediatr*. 2017;60(9):273–81.