



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da
Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Utilização do surfactante na Doença de Membrana Hialina em
Recém-Nascidos Prematuros no Sistema Único de Saúde**

Carla Nasser Patrocínio Ramos

Rio de Janeiro
Junho de 2016



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da
Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

Carla Nasser Patrocínio Ramos

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, como parte dos requisitos para a obtenção de título de Mestre em Ciências.

Orientadora – Prof.^a Dra. Maria Elisabeth Lopes Moreira
Co-Orientador – Prof. Dr. José Maria de Andrade Lopes

Rio de Janeiro
Junho de 2016

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

R175 Ramos, Carla Nasser Patrocínio

Utilização do surfactante na Doença de Membrana Hialina em Recém-Nascidos Prematuros no Sistema Único de Saúde / Carla Nasser Patrocínio Ramos. – Rio de Janeiro, 2016.

64 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2016.

Orientadora: Maria Elisabeth Lopes Moreira

Co-orientador: José Maria de Andrade Lopes

Bibliografia: f. 56-61

1. Prematuro. 2. Doença da Membrana Hialina. 3. Recém-nascido. 4. Corticóide Antenatal. 5. Tensoativos. I. Título

CDD 22.ed. 618.9201

DEDICATÓRIA

Aos meus amados filhos Fernando e Beatriz e ao meu marido, Fernando, que a cada dia me ensinam que o amor transforma, fortalece e nos faz seguir em frente. E com certeza por vocês foi possível caminhar até o final.

A minha mãe, minha maior mestra, amiga e inspiração que sempre esteve presente em todos os momentos de minha vida e é minha grande incentivadora.

Ao meu tão amado pai que sempre me fez acreditar no caminho do bem, do amor e o meu maior exemplo de perseverança e concretização de sonhos. Sei que onde ele estiver saberá que esta conquista é nossa.

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido Fernando, grande amigo, pela paciência, compreensão, incentivo, e fundamental presença com nossos filhos nos momentos em que estive ausente.

Aos meus filhos Fernando e Beatriz pelo amor e compreensão durante esses 2 anos, pelos momentos em que precisei me ausentar.

A minha querida orientadora, Prof.^a Dr.^a. Maria Elizabeth Lopes Moreira, pela oportunidade, carinho, grande apoio, pelo acolhimento e pela presença profissional e amiga em momentos em que achei que não seria possível continuar.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Jose Maria Andrade Lopes, pela colaboração e apoio para realização deste trabalho.

A minha mãe por todo empenho para me oferecer o melhor e pelo grande exemplo de ser humano e profissional e minha maior amiga.

Ao meu pai pela semente deixada de responsabilidade, respeito, amor e grande ser humano que sempre foi, e por ter exercido de forma mais plena e pura sua maior profissão, um grande pai e amigo.

As minhas irmãs Flavia e Bianca pelas sábias palavras durante todo esse período e pela grande ajuda com as crianças.

Aos amigos especiais que ganhei no mestrado. Minha turma tão querida e amiga, que foi fundamental para persistir e concluir este sonho.

A amiga e companheira de trabalho Cynthia Amaral pelo incentivo e colaboração ao longo deste projeto.

Aos amigos da Neonatologia, José Roberto Ramos, João Henrique Leme, Ana Beatriz Souza, Cláudia Neves, Carlos Alberto Behring e Nathalie Del-Vechio pela presença e grande ajuda em momentos em que estive ausente na UTI Neonatal.

Ao Prof Saint-Clair pela paciência e preciosa ajuda nas análises estatísticas.

A secretária Jackline e a fonoaudióloga Adriana Rocha pela ajuda na formatação deste trabalho.

Aos professores do curso de pós-graduação pelos conhecimentos obtidos ao longo deste período.

CITAÇÃO

"Ama e faz o que quiseres. Se calares, calarás com amor; se gritares, gritarás com amor; se corrigires, corrigirás com amor; se perdoares, perdoarás com amor. Se tiveres o amor enraizado em ti, nenhuma coisa senão o amor serão os teus frutos."

Santo Agostinho

RESUMO:

O adequado desenvolvimento pulmonar é fundamental para o estabelecimento da função respiratória no período neonatal. A Doença de Membrana Hialina ou Síndrome do Desconforto Respiratório é consequente à deficiência primária de surfactante e acomete principalmente recém-nascidos prematuros menores de 35 semanas de idade gestacional. Suas manifestações clínicas podem iniciar ao nascimento ou nas primeiras horas de vida e na ausência de tratamento pode levar ao óbito por falência respiratória. Sua evolução é progressiva e a melhora ocorre entre 2 a 4 dias de vida. É a principal causa de morbimortalidade nessa população. A terapia de reposição com surfactante exógeno foi responsável por uma marcante mudança no cenário neonatal e tornou-se uma das principais intervenções neste campo. É uma ferramenta terapêutica indispensável na abordagem da Doença da Membrana Hialina. Apesar da melhor evidência atual favorecer o uso do surfactante terapêutico e precoce, isto é, nas primeiras 2 horas de vida, observa-se ainda uma grande variação no seu uso nas unidades neonatais. O objetivo do presente estudo foi descrever o perfil de utilização do surfactante na Doença de Membrana Hialina em recém-nascidos prematuros em diferentes Unidades de tratamento intensivo neonatal no Sistema Único de Saúde. Foi realizada uma coorte de 1431 recém-nascidos prematuros, nascidos nas unidades participantes da pesquisa e com idade gestacional entre 24 e 34 semanas e/ou peso nascimento < ou igual a 1500g durante o período de 2011 à 2013. Em relação as características maternas, observa-se mães jovens (26,3 anos \pm 6,9 anos), com acompanhamento de pré-natal em 85,6%, o uso de corticoide antenatal ocorreu em 64,4% das pacientes e a principal via de parto foi cesariana (59,3%). Já as características referentes aos recém-nascidos, observa-se o peso médio e a idade gestacional respectivamente de 1,345g \pm 464,8 g e 30,3 sem \pm 2,9 sem. Não houve diferença significativa em relação ao sexo. O diagnóstico de Doença de Membrana Hialina ocorreu em 49,8% e destes 42,9% necessitou do uso de surfactante em algum momento. A necessidade de oxigênio traduzida pela FiO₂ variou de 58,3 \pm 28 antecedente ao uso do surfactante. Ao compararmos o grupo de pacientes que fez uso de surfactante com o que não fez, observa-se diferença na sua composição e na evolução clínica, principalmente em relação a gravidade do primeiro grupo. No grupo que fez uso do surfactante, 28,5% fez uso de CPAP precoce, e dos 42,9% que utilizaram surfactante, 440 (71,9%) fizeram uso precoce e 172 (28,1%) uso tardio. O uso do surfactante precoce teve associação com o peso de nascimento e a utilização de CPAP precoce. O momento do uso do surfactante, precoce e tardio não esteve associado diretamente aos principais desfechos analisados: óbito e/ou displasia broncopulmonar. Nosso estudo demonstrou uma considerável variação das práticas relacionadas ao uso de surfactante na Síndrome de Desconforto Respiratório. Portanto, é recomendável e importante a revisão periódica, assim como a implementação de protocolos nas unidades neonatais baseados nas evidências mais atuais.

Palavras-chaves: recém-nascidos, doença de membrana hialina, prematuridade, corticóide antenatal, surfactante.

ABSTRACT

The proper lung development is fundamental to the establishment of respiratory function in the neonatal period. The Hyaline Membrane Disease (HMD) or Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS) is subsequent to the primary deficiency of surfactant and affects mainly premature infants under 35 weeks of gestational age. Its clinical manifestations may begin at birth or in the first few hours of life, and in absence of treatment, it can lead to breathing failure death. Its evolution is progressive and the improvement occurs between 2 to 4 days of life. It is the main cause of morbidity and mortality in this population. The exogenous surfactant replacement therapy was responsible for a great change in the neonatal scenario and became one of the main interventions in this field. It is an imperative therapeutic tool in approaching the hyaline membrane disease. Despite the best current evidence favoring the use of early surfactant therapy, that is, in the first two hours of life, there is still a wide variation in its use in neonatal units. The aim of this study was to describe the profile of use of surfactant in hyaline membrane disease in premature newborns, in different neonatal intensive care units in the Brazilian Health Care System (SUS). A cohort study was done in 1431 premature neonates who were born in survey units and with gestational age between 24 and 34 weeks and/or birth weight less than or equal to 1500g from 2011 to 2013. Observing maternal characteristics, young mothers (26,3 years old \pm 6,9 years), with accompaniment of prenatal follow-up in 85,6%, the use of antenatal corticosteroid occurred in 64,4% of the patients and the main route was cesarean delivery (59,3%). Yet the characteristics related to newborns, observing the average weight and gestational age respectfully 1,345g \pm 464,8g and 30,3 weeks \pm 2,9 weeks. There was no significant difference in relation to sex. The diagnosis of hyaline membrane disease happened in 49,8% and of these 42,9% required the use of surfactant at some point. The need of oxygen translated by the FiO₂ varied from 58,3 \pm 28 prior to the use of the surfactant. Comparing the group of patients who used the surfactant to the one who did not, a difference in their composition and their clinical evolution was observed, especially in relation to the severity of the first group. In the group who used the surfactant, 28,5% used the CPAP early, and of those 42,9% who used the surfactant, 440 (71,9%) used it early whereas 172 (28,1%) used it late. The use of early surfactant was associated with the birth weight and the use of early CPAP. The moment the use of surfactant, early or late, has not been associated directly with the main analyzed outcomes: death and/or bronchopulmonary dysplasia. This study demonstrated a considerable variation of practices related to the use of surfactant in hyaline membrane disease. Therefore, it is recommended and important periodic review, as well as the implementation of protocols on neonatal units based on the most current evidence.

Key words: newborns, hyaline membrane disease (HMD); prematurity corticosteroid antenatal; surfactant.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características Demográficas	28
Tabela 2. Características Demográficas e Clínicas da população segundo o uso do surfactante	30
Tabela 3. Características relacionadas à prática do Surfactante	32
Tabela 4. Características Clínicas da população segundo tipo de uso do surfactante	33
Tabela 5. Ajuste final do modelo de regressão logística para o uso de surfactante precoce	34
Tabela 6. Ajuste final do modelo de regressão linear para tempo de ventilação mecânica, considerando o grupo de RN em uso de surfactante precoce e tardio	35
Tabela 7. Ajuste final do modelo de regressão logística para O2 36 semanas, considerando o grupo de RN em uso de surfactante tardio e precoce	36
Tabela 8. Ajuste final do modelo de regressão logística para Óbito, considerando o grupo de RN em uso de surfactante tardio	37
Tabela 9. Práticas nas Unidades participantes	38

SUMÁRIO

1- Introdução.....	10
2- Justificativa.....	13
3- Referencial Teórico.....	16
4- Variações de Práticas Clínicas.....	27
5- Objetivos.....	29
5.1- Geral.....	29
5.2- Específicos.....	29
6- Questão a ser respondida.....	29
7- Materiais e métodos.....	30
8- Questões éticas.....	34
9- Resultados	35
10- Discussão.....	49
11- Considerações finais	54

Referências Bibliográficas

Anexos

1- INTRODUÇÃO

A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) ou Doença de Membrana Hialina (DMH) secundária à deficiência de surfactante é a doença respiratória mais frequente no período neonatal, além de ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade em recém-nascidos prematuros^{1,2}, acometendo principalmente os recém-nascidos abaixo de 35 semanas de idade gestacional, sendo mais comum no sexo masculino, na raça branca e naqueles nascidos de parto cesáreo³.

Sua incidência e gravidade são inversamente proporcionais à idade gestacional e peso ao nascimento, envolvendo cerca de 60% daqueles com menos de 28 semanas, 30% dos recém-nascidos prematuros menores de 30 semanas e aproximadamente 5% dos pré-termos tardios⁴. O relatório anual da EuroNeostat de 2010 mostra uma incidência da doença de 92% para RN com 24 a 25 semanas de idade gestacional, 88% para 26-27 semanas, 76% para 28-29 semanas e 57% para 30-31 semanas⁵.

Durante a década de 80, vários estudos comprovaram a eficácia do surfactante exógeno para o tratamento e prevenção da SDR⁵⁻⁸, e seu uso clínico foi disponibilizado na década de 90⁹ e, atualmente é considerado um dos maiores avanços no tratamento desta doença, tornando-se uma das principais intervenções terapêuticas nas unidades neonatais^{9,10}.

Dentre os efeitos marcantes do seu uso estão a redução da mortalidade, da ocorrência de escape de ar (pneumotórax e enfisema intersticial pulmonar), assim como a possibilidade de diminuição do tempo de ventilação mecânica e consequentemente da incidência de Doença Pulmonar Crônica^{9,11,12}.

A eficácia do surfactante exógeno dependente do tempo de vida do RN prematuro no momento de sua administração e do estágio de desenvolvimento pulmonar que é determinado pela idade gestacional³. Atualmente a melhor evidência disponível recomenda a utilização do surfactante terapêutico precoce, isto é, administrado nas primeiras 2 horas de vida^{9,10,12,13,14}.

A redução do risco de morte e de outras complicações dos RN prematuros depende ainda de outras ações como a utilização de corticóide antenatal, as estratégias de ventilatórias que possibilitem maior proteção do pulmão e os processos de cuidado neonatal tais como, manejos hídrico e hemodinâmico, manutenção da temperatura corporal com conseqüente diminuição do consumo de oxigênio e suporte nutricional através das nutrições parenteral e enteral trófica o mais precoce possível^{3,15,16}.

Dados relativos ao momento do uso do surfactante e ainda não publicados pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais indicam que no Brasil ainda se observa uma variedade de práticas em relação ao momento da sua administração e ao número de doses. A Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais era composta a partir de 2009 por 16 unidades universitárias de todo Brasil e observou que dentre suas unidades o tempo médio de aplicação da primeira dose de surfactante variava entre zero e 120 horas de vida (média $3,83 \pm 7,3$) e o número de doses variava entre zero e 4 (média $1,15 \pm 0,916$).

Outro estudo, realizado em unidades neonatais brasileiras das regiões nordeste, sudeste e sul, observou que entre os pré-termos nascidos com peso abaixo de 1750g apenas 43% usaram surfactante, apesar da tecnologia estar disponível no SUS desde 1997 como determinado pela Portaria 139/97 que também prevê o financiamento deste medicamento.

No Brasil a taxa de prematuridade para o ano de 2012 foi de 12,4% (2012), totalizando o nascimento no país, de 340.000 bebês prematuros, valor que corresponde ao dobro do observado em alguns países europeus. Se considerarmos as, diferentes práticas na abordagem da SDR relatadas em estudos nacionais, pode-se inferir que o cenário brasileiro é de risco aumentado de morbidade, mortalidade, além de impactos negativos no uso dos leitos de UTIN ofertados assim como nos custos envolvidos no cuidado desta população¹⁷.

O objetivo deste estudo é analisar o perfil de utilização de surfactante no Brasil considerando as características clínicas dos recém-nascidos prematuros e identificar possíveis variações nas práticas na administração só surfactante dentro do Sistema Único de Saúde.

Pretende-se que seus resultados contribuam para as discussões de políticas públicas que possam qualificar o cuidado intensivo neonatal, garantindo a disponibilidade do surfactante e as outras tecnologias de cuidado necessárias, apoiando a superação dos desafios no cuidado do recém-nascido prematuro.

2- JUSTIFICATIVA

A melhora da sobrevivência dos recém-nascidos de risco continua sendo um grande desafio para os serviços e gestores da área da saúde. A incorporação dos avanços tecnológicos aos cuidados e práticas clínicas na neonatologia contribuíram a uma sensível redução da mortalidade neonatal, cabe ressaltar o impacto positivo do uso do corticóide antenatal, da terapia com surfactante e de diferentes técnicas de ventilação e mais recentemente da utilização *do continuous positive airway pressure* (CPAP) para estabilização do quadro respiratório do RNP ao nascimento^{9,10,18}.

As evidências mostram que a utilização do corticóide antenatal está relacionada à uma diminuição no risco de SDR e também de Hemorragia intraventricular¹⁹, sendo recomendada sua administração a todas as gestantes em risco de trabalho de parto prematuro entre 24 a 34 semanas de idade gestacional, sendo o melhor período de ação do medicamento entre 24h e 7 dias^{19,20}. A literatura tem crescentemente indicado uma tendência à realização do suporte ventilatório através de técnicas não invasiva. A utilização do CPAP é segura e efetiva e está associada à diminuição do desenvolvimento da Doença Pulmonar Crônica quando comparado à ventilação mecânica^{18,21-23}. Na última década, a revisão sistemática na literatura tem demonstrado a iniciativa de novas modalidades de administração de surfactante e o método conhecido como INSURE (Intubação / surfactante / extubação) tem sido preconizado^{18,23-25}.

De acordo com a meta-análise realizada em 2012 pelo *Cochrane Neonatal* Group, a melhor evidência disponível aponta para a aplicação do surfactante de

forma terapêutica precoce, isto é, nas primeiras 2 horas de vida nos recém-nascidos de maior risco ^{12,15}.

As grandes redes neonatais como a *Vermont Oxford Network* (<https://public.vtoxford.org>), *National Institute of Child Health and Human Development* (<https://www.nichd.nih.gov>) e a Rede Brasileira de pesquisas neonatais (www.redeneonatal.fiocruz.br), *The Canadian Neonatal Network* (<http://www.canadianneonatalnetwork.org>) têm estudado práticas, processos e resultados em estudos multicêntricos e usam estes resultados para sugerirem modificações de práticas e realizar avaliações de qualidade de cuidado neonatal, surgindo o que se chama hoje de evidência baseada na prática clínica ²⁶.

A variabilidade de práticas na neonatologia tem sido descrita em diversos países e tem motivado estudos como os realizados pela rede americana e canadense neonatal, reconhecendo que a baixa adesão às recomendações baseadas em evidências é um desafio nesta área assim como em outras áreas de atuação e especialidades médicas ²⁶.

A análise pretendida neste estudo se alinha a necessidade de avaliação de práticas clínicas, verificando sua consistência às melhores evidências. Cabe ressaltar que tenho observado, como neonatologista, que as discussões de equipe e as decisões a respeito do uso do surfactante e/ou do CPAP para cada paciente tem sido cada vez mais desafiadora, tendo em vista a potencialidade de benefícios de cada destas tecnologias, mas que nem sempre no cotidiano é possível atender aos requisitos de utilização do surfactante no tempo preconizado pela literatura.

Outro aspecto que contribui para a relevância deste estudo se baseia na escolha do SUS, como contexto, que tem responsabilidade constitucional de garantir o acesso a uma assistência qualificada, o que implica no provimento de

um cuidado pautado nas melhores evidências, com reduzida variação entre serviços e equipes. Considera-se oportuno o exame dos benefícios e custos das ações do SUS para assegurar que haja uma implementação efetiva das intervenções e uma alocação eficiente de recursos.

Diante desse contexto, pretende-se, com este estudo, fazer uma análise da utilização de surfactante nas unidades de tratamento intensivo neonatais do SUS.

3- REFERENCIAL TEÓRICO

3.1- Doença de Membrana Hialina

O desenvolvimento e maturação adequados dos pulmões são fundamentais para o estabelecimento da função respiratória após o nascimento³.

A SDR constitui a patologia respiratória mais frequente e grave nos recém-nascidos prematuros e está relacionada à deficiência primária de surfactante, sendo também conhecida como Doença da Membrana Hialina, termo que traduzo quadro anatomopatológico, que evidencia pulmões pouco aerados, associados a um variável grau de atelectasia e ingurgitamento capilar e venoso. Nota-se um edema intersticial difuso, principalmente acometendo a adventícia das pequenas arteríolas e a presença de membranas características constituídas por material resultante da exsudação de proteínas plasmáticas associadas a restos celulares e estão localizadas principalmente na junção de bronquíolos respiratórios e ductos alveolares. Outros fatores como hipóxia, acidose e hipovolemia também interferem na síntese de surfactante agravando o quadro inicial^{1,3}.

A deficiência do surfactante endógeno ocasiona maior tensão na superfície alveolar, causando progressivamente atelectasias e diminuição da capacidade residual funcional, que por sua vez contribuem para um aumento da resposta inflamatória, edema intersticial e com isso diminuição da complacência pulmonar e alteração da relação ventilação /perfusão e aumento do *shunt* direito – esquerdo, e maior consumo de oxigênio. A tradução clínica dessas alterações é a insuficiência respiratória progressiva e hipoxemia grave^{1,3}.

A partir desta evidência há mais de 40 anos atrás, ocorreram grandes progressos na compreensão da fisiopatologia e tratamento da doença¹. Sua manifestação clínica pode se apresentar desde um desconforto respiratório leve a um quadro de insuficiência respiratória grave e óbito. A incidência e gravidade aumentam com a diminuição da idade gestacional. A terapia de reposição com surfactante associada à oxigenioterapia com suporte ventilatório adequados ao quadro respiratório, constituem o tratamento principal da

Patologia^{1-3,10}.

3.2- Surfactante

O surfactante pulmonar é composto predominantemente por lipoproteína - 90% lipídeos (principalmente os fosfolipídios - fosfatidilcolina, na forma saturada, a mais importante) e 8 % de proteínas (apoproteínas SP-A, SP-B, SP-C e SP-D) e possui um pequeno percentual de hidratos de carbono (2%). É produzido pelo pneumócito tipo II a partir da 20^a semana de gestação com pico máximo de produção por volta da 35^a semana de gestação^{2,27,28}. A terapia de reposição de surfactante é, portanto, fundamental no manejo da SDR¹⁰.

O desenvolvimento da terapia com o surfactante exógeno foi um avanço histórico e marcante no cuidado neonatal, sendo considerada segura e eficaz desde 1990. Os pesquisadores pioneiros neste campo descreveram sua existência, composição e sua principal função de diminuir a tensão superficial do alvéolo, melhorando a complacência pulmonar e mantendo a estabilidade alveolar²⁸, sendo atualmente preconizado seu uso terapêutico nas primeiras duas horas de vida^{10,12,18}.

Atualmente existem dois tipos de surfactante exógeno para uso clínico em recém-nascidos. Os primeiros são os naturais, que são obtidos através do extrato de pulmões de animais e que contêm também em sua composição além dos lipídeos, as proteínas lipossolúveis SP-B e SP-C (Bovino - Survanta®, e porcino - Curosurf®). O segundo tipo são os surfactantes sintéticos produzidos em laboratório e que possuem uma composição lipídica própria e ausência de proteínas (Surfaxin® e Exosurf®).

De acordo com a metanálise publicada em 2010 pelo *Cochrane Neonatal Group* tanto os surfactantes de origem animal como surfactantes sintéticos são eficazes no tratamento e prevenção da SDR. Os ensaios clínicos que analisaram ambos os surfactantes demonstraram redução da necessidade de suporte ventilatório, menor incidência de pneumotórax (RR:0,63, 95% CI 0.53, 0.75) e óbitos (RR 0.8795% CI 0.76, 0.98). As evidências associadas ao uso do surfactante natural mostraram ainda uma tendência de diminuição de displasia broncopulmonar e/ou óbito (RR 0.95, 95% CI 0.91 to 1.00). Apesar da necessidade de estudos posteriores, até o presente momento o surfactante de origem animal tem sido indicado como o de melhor escolha. ¹⁶.

3.3- Revisões sistemáticas sobre manejo da SDR

Apesar dos avanços consistentes no manejo da SDR no cuidado neonatal, alguns aspectos merecem destaque como o uso do corticoide antenatal, o uso profilático ou terapêutico do surfactante, o momento da aplicação do medicamento, caracterizado como uso precoce ou tardio e o uso do CPAP. Alguns aspectos abordados por revisões sistemáticas serão sistematizadas a seguir.

3.3.1 – Corticóide antenatal

A incorporação de estratégias para prevenção da SDR deve ser iniciada antes do nascimento e envolvem tanto os pediatras quanto os obstetras, através de acompanhamento adequado no pré-natal, identificação de situações de risco para trabalho de parto prematuro, assim como viabilizar condições adequadas de assistência tanto para a gestante como para o feto e seu nascimento, assegurando locais e profissionais com condições ideais para o parto de risco¹⁰.

A administração de corticóide antenatal é recomendada à todas as gestantes em ameaça de trabalho de parto prematuro a partir de 23 até 34 semanas completas de idade gestacional. Seu uso está associado a diminuição de mortalidade neonatal, do risco da SDR, de hemorragia cerebroventricular, de enterocolite necrosante, de necessidade de suporte respiratório, de infecções sistêmicas nas primeiras 48 horas de vida e de admissões em unidades de terapia intensiva. Parece ser mais efetivo quando administrado pelo menos 24 horas antes do parto e até 7 dias^{19,20}.

Apesar de ainda ser controverso seu uso antes de 24 semanas e após 34 semanas, o corticóide antenatal pode ser considerado em gestantes submetidas à cesárea eletiva entre 34 semanas de idade gestacional até gestação a termo, pois apesar de parecer não melhorar os desfechos neonatais, observou-se uma diminuição significativa no risco de internação nas unidades de cuidados intensivos^{20,29}.

A discussão sobre múltiplos ciclos de corticóide e seu impacto no crescimento fetal necessita ainda de estudos posteriores. Porém de acordo com o último consenso europeu - *Update 2013 of the European Consensus Guidelines on*

the Management of Neonatal RDS in Preterm Infants – um segundo ciclo de corticóide antenatal pode ser considerado, caso o primeiro ciclo tenha sido feito há mais de 2 a 3 semanas e com feto com idade gestacional menos que 33 semanas¹⁰.

3.3.2- Surfactante Profilático x Surfactante

Inicialmente é importante esclarecermos a diferença dessas estratégias de uso de surfactante. A administração de surfactante profilático compreende os recém-nascidos prematuros de alto risco de desenvolver Síndrome do Desconforto Respiratório e que precisam ser intubados com o propósito de receberem surfactante, em geral ainda na sala de parto antes do seu diagnóstico radiológico, caracterizando este uso como profilático. O surfactante terapêutico é administrado somente nos recém-nascidos com quadro respiratório e diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório ⁹.

A administração profilática como a terapêutica demonstraram bons resultados, durante os anos 90-o uso profilático foi considerado superior quando a literatura analisava os desfechos clínicos como mortalidade e síndrome de escape de ar ^{30,31}. A observação clínica que a literatura passou a refletir e apontar como questionamento era de que o uso profilático implicava na intubação e ventilação mecânica de recém-nascidos que não desenvolveriam SDR. Novas evidências surgidas no início de 2008 decorrentes de grandes ensaios clínicos já demonstravam que a utilização corticoide neonatal associada à estabilização em CPAP após o nascimento e uso do surfactante terapêutico tinham impacto na diminuição do risco de desenvolver Doença Pulmonar Crônica e óbito em relação ao seu uso

Profilático^{18,21-23}.

A literatura parece então indicar a superioridade do uso terapêutico do surfactante.

3.3.3- Surfactante terapêutico precoce x Surfactante terapêutico tardio

O momento do uso do surfactante terapêutico tem sido alvo de estudos. A literatura tem definido o uso de surfactante terapêutico precoce como aquele a ser administrado nas primeiras 2 horas de vida em RN com diagnóstico de SDR, já o surfactante terapêutico tardio tem sido definido como aquele utilizado após 2hs de vida em RN com diagnóstico de SDR.

A clínica como a literatura enfrenta o desafio de pautar evidências que discriminem os benefícios segundo a gravidade dos RNP. Para aqueles com diagnóstico de SDR e intubados pelo quadro respiratório, a administração terapêutica e precoce do surfactante estava associada a importante redução do risco de mortalidade neonatal (risco relativo (RR) 0,84; intervalo de confiança de 95% (IC) 0,74 a 0,95), doença pulmonar crônica (RR 0,69; IC 95% 0,55 – 0,86) e doença pulmonar crônica ou morte com 36 semanas de idade corrigida (RR 0,83; IC 95% 0,75 – 0,91)¹². Com isso o grande objetivo terapêutico se tornou a administração do surfactante nas primeiras 2 horas de vida ^{12,18}.

Os questionamentos se voltam para o procedimento a ser adotado para os RNP menos grave, que não necessitam de intubação e que podem se beneficiar do uso do CPAP, que pode trazer o benefício de evitar uma intubação e por demandar tempo de estabilização do RNP pode levar a um uso mais tardio do

surfactante. Trata-se, portanto, de benefícios contraditórios em relação a evidência da superioridade do uso terapêutico e precoce do surfactante.

3.3.4 – Uso do CPAP

A administração de surfactante como sabemos requer intubação endotraqueal, um procedimento invasivo e que pode ser traumático e causar consequências mais graves ao recém-nascidos como bradicardia, hipoxemia, aumento da pressão intracraniana, hipertensão pulmonar e trauma das vias aéreas³². Há descrição também de alteração do fluxo sanguíneo cerebral com administração do surfactante³³

A medicina é dinâmica e trouxe mudanças e novas propostas terapêuticas, e com seu consequente avanço ao longo dos anos, levou à busca de abordagens menos invasivas para minimizar os riscos da conduta padrão, até então recomendada – intubação para uso do surfactante terapêutico e precoce seguido de ventilação mecânica. A compreensão da fisiopatologia e gravidade da doença está intimamente ligada a capacidade de estabelecer uma estratégia terapêutica que garanta o estabelecimento da capacidade residual funcional, o que conduziu ao tratamento envolvendo a administração contínua de pressão positiva ao invés do surfactante. Portanto, ambos, tanto o surfactante como o CPAP produzem o mesmo objetivo final em estabelecer e manter a capacidade residual funcional^{18,34}.

O cuidado respiratório neonatal é complexo e se mantém em constante desenvolvimento. Existem 3 grandes ensaios clínicos que avaliaram a estabilização inicial em CPAP nasal com a estratégia convencional de intubação e administração de surfactante e recém-nascidos: CPAP ou intubação nasal ao

nascimento (*COIN trial*)²¹, CPAP precoce versus Surfactante em RN muito prematuros (*SUPPORT trial*)²² e Ensaio clínico randomizado comparando 3 estratégias no manejo respiratório inicial de RNP (*Vermont Oxford Delivery Room Management trial – VON DRM trial*)²³. Apesar de algumas diferenças em alguns critérios como intubação e administração de surfactante e, isoladamente não conseguirem demonstrar resultados estatisticamente significantes, a conclusão dos investigadores com a metanálise desses ensaios favorece a estabilização inicial em CPAP quando comparado a o uso de surfactante profilático, demonstrado uma associação com menor risco de óbito ou doença pulmonar crônica²⁷. O uso do CPAP precoce como modo de suporte ventilatório inicial passou a ser a atual prática padrão^{35,36}.

3.3.6 – Técnicas de administração do Surfactante

A terapia com surfactante apesar de amplamente difundida ainda traz perguntas que não foram totalmente esclarecidas dentre as quais a identificação de uma estratégia que otimize a distribuição do surfactante intrapulmonar de forma homogênea, possibilitando a maximização dos seus efeitos desejados³⁷. Diante de discussões e evidências atuais, preconiza-se a instalação do surfactante em *bolus* associada a estratégias ventilatórias de recrutamento antes, durante e após sua administração. É importante ressaltar a necessidade de cada unidade neonatal estabelecer seu protocolo de indicação, uso, administração e cuidados na terapêutica com surfactante, assim como capacitar suas equipes e assegurar desta forma maior eficácia e segurança no seu uso³⁸.

A ventilação mecânica anterior ao uso de surfactante, assim como a intubação traqueal estão associadas a uma maior injúria pulmonar associada a um menor efeito terapêutico^{39,40}. Em busca de uma melhor abordagem da Síndrome do Desconforto Respiratório e conseqüentemente um melhor cuidado respiratório neonatal surge o INSURE, uma estratégia que reúne os benefícios combinados da administração do surfactante e do CPAP nasal, sem as complicações associada ao uso da ventilação mecânica. Esta abordagem compreende as condutas combinadas de intubação, surfactante e extubação⁴¹. Alguns ensaios clínicos demonstraram que essa técnica está associada a menor necessidade do uso de ventilação mecânica e conseqüentemente ao desenvolvimento de displasia broncopulmonar. E interessante também, foi a constatação, intimamente ligada ao princípio do INSURE, que na sua grande maioria somente uma dose de surfactante administrada precoce era o suficiente para o tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório^{24,42}.

O método de INSURE foi avaliado em diferentes contextos e momentos da doença, e podemos concluir que tanto precoce ou em momentos em que a indicação de surfactante for tardia, seu uso deve ser priorizado uma vez que às condições do paciente permitirem¹⁸.

Na luz do conhecimento atual, e diante da busca de estratégias cada vez menos invasivas, surge uma nova possibilidade de administração do surfactante evitando o procedimento de intubação traqueal. A medicação é instilada via sonda endotraqueal associada a respiração espontânea do RN conectado ao CPAP, e dessa forma evitando o procedimento de intubação. O ensaio clínico denominado NINSAPP (Administração de surfactante sem intubação versus Terapia convencional em RN muito prematuro), avalia a superioridade desta

estratégia em relação a tradicional onde necessidade de ventilação mecânica durante a administração de surfactante mesmo que por períodos breves pode levar à injúria pulmonar. Os resultados demonstraram que em relação aos desfechos primários (sobrevida sem displasia broncopulmonar) não houve diferença entre os grupos. Porém observou-se aumento da sobrevivida sem complicações maiores. Parece ser uma terapia promissora, mas que necessita de estudos posteriores com maiores evidências⁴³.

Uma outra discussão que envolve a terapêutica com surfactante e também sua técnica de uso, é a sua administração via nebulização como uma alternativa para os recém-nascidos manuseados no CPAP nasal com o objetivo de evitar intubação traqueal e consequente injúria pulmonar associada a ventilação mecânica. Porém até o momento ainda não dispomos de evidências que justifiquem seu uso na prática clínica^{44,45}.

A administração de múltiplas doses parece ser superior em relação a doses únicas, e observava-se uma melhora associada a oxigenação e necessidade de ventilação¹³. Porém com a utilização de CPAP nasal precoce como prática padrão conseguimos evitar a ventilação mecânica e, muitas vezes, até o uso do surfactante. Portanto a necessidade de uma nova dose dentro de um período variável pode ser considerada e individualizada de acordo com o tempo de vida e condições clínicas do RN^{10,15}.

Atualmente os grandes ensaios clínicos envolvem a inicialmente a estabilização dos recém-nascidos prematuros com Síndrome do Desconforto Respiratório, através da utilização do CPAP nasal ao nascimento seguida do uso de surfactante no caso de doença respiratória comprovada (surfactante

terapêutico) associada à estratégia conhecida como INSURE (intubação – surfactante – extubação para CPAP nasal)²¹⁻²³.

Não existe ainda a evidência de uma estratégia única superior na abordagem da Síndrome do Desconforto Respiratório. Muitos estudos estão em andamento apontam para o suporte respiratório não invasivo. O que parece um consenso é que embora o surfactante profilático não tenha benefício em relação ao tratamento eletivo, ele deve ser administrado o quanto antes no curso da Síndrome do Desconforto Respiratório. O grande objetivo é diminuir a necessidade ou o tempo da ventilação mecânica através da combinação do uso materno do corticoide antenata¹².

4- VARIAÇÕES DE PRÁTICAS CLÍNICAS

A neonatologia, campo de saber e cuidado, tem experimentado uma importante expansão no conhecimento e na oferta de tecnologias e unidades neonatais exigindo a dedicação de cada vez mais profissionais de saúde que se especializam. No contexto desta evolução, alguns aspectos se destacam: a percepção do recém-nascido como um indivíduo com direitos ao melhor cuidado disponível, principalmente quando se considera sua expectativa de vida²⁶ e por que as tecnologias disponíveis se empregadas adequadamente tem impacto direto nos desfechos clínicos dos pacientes e nos indicadores de morbimortalidade.

Outro aspecto tem sido o desafio para os profissionais de identificar e julgar dentre a grande produção de conhecimento quais são os relevantes para o melhor cuidado^{26,46}. Este perfil da produção de conhecimento é ainda acompanhado por uma divulgação frequente de novas diretrizes clínicas tendo como consequência maior dificuldade de adesão dos profissionais e acarretando ainda variações de práticas clínicas que muitas vezes apresentam consequência direta nos resultados clínicos²⁰.

No Canadá um estudo realizado entre 1996 a 1997 demonstrou significativa variação de práticas clínicas entre Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal da Rede Canadense com consequente variações de resultados apesar do país ter um Sistema de Saúde Universal e com investimentos em qualidade do cuidado em saúde. Este estudo conseguiu desenvolver uma base de dados que forneceu informações valiosas para planejamento de novas pesquisas, mas também contribuiu para a adequada alocação de recursos e estabelecimento de políticas de saúde⁴⁷.

Diante da dificuldade da superação da lacuna entre o conhecimento produzido e as práticas de cuidado realizadas nos serviços de saúde, a literatura sugere a adoção, por parte dos gestores dos serviços, de estratégias para a implementação de novas práticas, dentre estas tem sido analisadas a distribuição de material educacional; os encontros para a capacitação, incluindo aqueles realizados no serviço e em congressos; a revisão das práticas com o retorno da informação à equipe assistencial; a visita de um especialista ao local de prática dos profissionais para disseminar as diretrizes; os lembretes para o processo assistencial, que podem ser feitos oralmente, escritos ou utilizando sistemas informatizados e, finalmente, as intervenções mediadas pelos pacientes, o que implica repassar informações à sociedade, possibilitando que ela, quando interaja com os profissionais, possa solicitar um cuidado específico⁴⁸.

Cada Serviço apresenta particularidades que torna necessário que se identifiquem os diferentes obstáculos para que o plano de ação seja individualizado e adequado ao contexto. Cabe ressaltar que a literatura define as diretrizes de prática clínica como recomendações sistematicamente desenvolvidas para auxiliar os médicos em decisões sobre os cuidados de saúde que sejam adequadas ao paciente para cada circunstância clínicas específicas. A implementação bem-sucedida das diretrizes clínicas deve ser capaz de contribuir a melhoria da qualidade do atendimento, diminuir a variação inadequada e acelerar a aplicação dos avanços eficazes ^{26,46-48}.

5- OBJETIVOS

5.1- Geral

Analisar o perfil de utilização do surfactante na abordagem da Síndrome de Desconforto Respiratório em 11 unidades neonatais no Sistema Único de Saúde

5.2- Específicos

- 5.2.1 Descrever o perfil de uso de surfactante nos recém-nascidos prematuros por faixas de peso e de idade gestacional
- 5.2.2 Descrever as condições locais que podem influenciar as variações de práticas.
- 5.2.3 Descrever a utilização do surfactante em termos de tipo, dose e tempo em que foi administrado.
- 5.2.4 Analisar se existe associação entre o uso do surfactante e desfechos neonatais desfavoráveis.

6- QUESTÃO A SER RESPONDIDA

Existe variabilidade na prática do uso de surfactante para abordagem da DMH em RNP nas unidades neonatais brasileiras? Se sim, esta variabilidade influencia os resultados?

7- MATERIAIS E MÉTODOS

7.1- Características do estudo

Trata-se da análise de uma coorte de recém-nascidos prematuros acompanhados pelo projeto original com o título “Análise de custo-efetividade da utilização do surfactante na abordagem da Doença de Membrana Hialina em recém-nascidos pré-termos no Sistema Único de Saúde (ASUS surfactante), que foi financiado pelo edital REBRATS CNPq/Decit. Os dados foram coletados no período de 2011 a 2013. Este projeto incluiu ainda uma visita em cada unidade visando coletar informações sobre características de estrutura e a opinião da equipe sobre o processo de uso do surfactante.

7.2- Características do Banco de Dados dos RN

O banco de dados contém informações obtidas junto a unidades participantes do estudo original, que incluiu unidades neonatais públicas localizadas no Rio de Janeiro e aquelas participantes da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, estas unidades são referência para o tratamento de recém-nascidos e estão localizadas nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul.

As unidades participantes foram codificadas com o objetivo de garantir o sigilo das informações.

7.3- Características da Amostra

A amostra foi composta por recém-nascidos oriundos das maternidades selecionadas que estão localizadas em diferentes regiões do país, o que implica em situação de diversidade de corrente das desigualdades entre as regiões brasileiras, o que pode ter influência no com perfil assistencial.

O tamanho amostral no estudo original foi estimado em um mínimo de 1431 recém-nascidos (nível de confiança de 95% e um erro de 5% para as estimativas obtidas).

7.4- População do Estudo

Foram incluídos no estudo somente os recém-nascidos que tenham nascido nas unidades que participavam da pesquisa, com idade gestacional entre 24 a 34 semanas ou peso ao nascimento abaixo de 1.500g inclusive e com indicação do uso de surfactante com evidências de diagnóstico de DMH.

Os critérios de exclusão considerados foram:

- Malformação congênita grave e cromossomopatia definida de acordo com o manual de preenchimento dos dados do projeto Infecção congênita do tipo TORCHS.
- Recém-nascidos transferidos em algum momento da internação.

7.5- Variáveis estudadas

Foram coletadas prospectivamente as seguintes variáveis: Em relação ao recém-nascido:

- Peso ao nascer
- Idade gestacional ao nascer
- Uso de corticoide ante natal
- Presença de corioamnionite
- Displasia broncopulmonar, definida por uso de oxigênio aos 28 dias de vida e às 36 semanas de idade corrigida
- Óbito
- Retinopatia da prematuridade (ROP) - definida pela oftalmoscopia indireta
- Tempo de ventilação mecânica
- Tempo total de uso de oxigênio
- Tempo de internação
- Presença de canal arterial

A ficha de coleta de dados encontra-se nos anexos 1 e 2.

Foram considerados os seguintes desfechos neonatais: Necessidade de oxigenioterapia, tempo de oxigenioterapia, uso de ventilação mecânica, tempo de ventilação mecânica, broncodisplasia, óbito, pneumotórax.

7.6- Análise estatística

A análise estatística consistiu das seguintes etapas:

- 1- Análise descritiva do banco de dados das Unidades Neonatais participantes do projeto original, avaliando a consistência de preenchimento e a variabilidade dos dados analisados.
- 2- Análise bivariada entre os desfechos neonatais de interesse (tempo de oxigenoterapia, tempo de ventilação mecânica, displasia broncopulmonar, óbito, e displasia broncopulmonar e/ou óbito) e uso do surfactante.
- 3- Análise de regressão logística com características clínicas dos recém-nascidos, desfechos neonatais de interesse e perfil de utilização do surfactante. Foram utilizados o Qui-quadrado para variáveis categóricas e Teste de ANOVA para variáveis contínuas usando o SPSS 21.0 e Teste não Paramétrico de Wilcoxon.

7.7- Coleta de Dados de estrutura e opinião equipe sobre o uso do surfactante

7.7.1 Dados da estrutura

Os dados de estrutura (disponibilidade de tecnologias e exames complementares, lotação de pessoal) foram obtidos através de uma visita em cada unidade de um médico neonatologista com 20 anos de experiência. Os informantes

foram as chefias médicas e de enfermagem. Através desta entrevista foi possível caracterizar as unidades como capazes de cuidar de RN de risco, seguindo a classificação da Sociedade de Pediatria Americana.

Em relação ao surfactante foram coletadas as seguintes variáveis:

- Disponibilidade
- Acessibilidade
- Existência de protocolo clínico local
- Tipo de surfactante
- Tempo de vida no uso da primeira dose
- Número de doses utilizadas

7.7.2– Opinião dos profissionais da equipe

Foi utilizado um questionário que abordava a opinião das equipes médicas sobre o uso do surfactante. O questionário apresentava afirmativas e solicitava o grau de concordância com elas através de uma escala Likert.

Os dados sobre a estrutura, opinião sobre as práticas foram analisados através de frequências simples, identificando-se o padrão de performance expresso pelos entrevistados.

8- QUESTÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido e aprovado sob o número 1.166.119 no Comitê de Ética em Pesquisa do IFF/Fiocruz. CAAE 46993215.0.0000.5269.

RESULTADOS

Perfil das Unidades

Foram incluídas no estudo 11 unidades participantes do estudo original.

“Análise de custo-efetividade da utilização do surfactante na abordagem da Doença de Membrana Hialina em recém-nascidos pré-termos no Sistema Único de Saúde (ASUS surfactante)”.

A análise da estrutura mostrou que todas as unidades estavam capacitadas a cuidar de RNP < 1.000g considerando as tecnologias presentes nas unidades. O surfactante estava disponível em todas elas e seu acesso imediato se dava, através de pequeno estoque no serviço com controle adequado, incluindo o de temperatura.

A maioria das unidades (9) possuía mais de 20 leitos e cuidavam de mais de 70 RN com muito baixo peso ao ano (8). Tomando-se como referência a Portaria MS/GM (1998), vigente à época da coleta de dados identificou-se que a lotação de médicos no plantão noturno estava de acordo com o parâmetro desta portaria para 8 unidades (1 médico para 10 leitos UTI). Em relação a lotação de enfermeiros, a relação adequada (1 enfermeiro para 10 leitos) foi relatada em 4 unidades e para os técnicos de enfermagem, a lotação prevista (3 profissionais para 10 leitos) foi relatada em 4 unidades.

A decisão de usar o surfactante foi relatada como consistente entre as equipes médicas, exceto em duas unidades em que houve o relato de variação entre a opinião dos diaristas e plantonistas.

A disponibilidade do medicamento foi considerada por todas as unidades como um fator facilitador. Outros fatores facilitadores foram relatados em no máximo três unidades, dentre estes foram incluídos: equipe com experiência e dispor de rotina consolidada (3), fazer a técnica do INSURE (2) e não esperar a radiografia de tórax (1).

As dificuldades relatadas pelas chefias foram: esperar a radiografia de tórax, principalmente pelas equipes de plantão (5), identificar o momento adequado quanto ao uso do surfactante ou do CPAP (3) e relataram ainda que reconhecem que parte das falhas em administrar o surfactante no tempo adequado decorriam em função do número reduzido de profissionais (2).

Características da população

Foram incluídos no estudo 1.431 recém-nascidos nas unidades estudadas. Em relação as características maternas, observa-se que as mães são jovens (idade média de 26,3 anos \pm 6,9 anos), tiveram em sua maioria acompanhamento de pré-natal (85,6%), o uso de corticoide antenatal ocorreu em 64,4% das pacientes e a principal via de parto foi cesariana (59,3%).

Ao observar as características do recém-nascido no momento de seu nascimento, o grupo incluído apresentou peso médio e a idade gestacional respectivamente de 1,345g \pm 464,8 g e 30,3 semanas \pm 2,9 semanas. Não se observou diferença significativa em relação ao sexo (49,4% sexo masculino), o

Apgar no 5^o minuto < 7 foi visto em 25,3% e o valor médio do SNAPPE de 18,9 \pm 20.

O tempo médio de internação foi de 39,1 dias (+ ou – 33,1), morreram cerca de 20% dos RN estudados.

A decisão do uso do surfactante ocorreu com a FiO_2 (fração inspirada de oxigênio) de $58,3 \pm 28$. Dentre os RN 49,8% apresentaram diagnóstico da Síndrome do Desconforto Respiratório e foi utilizado o surfactante em algum momento em 42,9% da população estudada.

A necessidade de ventilação mecânica ocorreu em 48% dos RN com um tempo médio de 9 dias ($\pm 15,8$) e uma mediana de 3 dias (0-208). O uso de oxigenioterapia com 28 dias de vida e 36 semanas de idade corrigida foi respectivamente de 13,1% e 11,5 %%. O pneumotórax foi registrado em 2,8%.

Tabela 1.

Tabela 1– Características gerais população

	Fatores de exposição	N (1431)	%	Média ± DP	Mediana (Mín-Máx)
Características maternas	Idade materna (anos)			26,3 ± 6,9	26 (12-45)
	Pré-natal n ^o (%)	1223	85,6		
	Hipertensão materna n ^o (%)	460	32,3		
	Corticoide antenatal n(%)	910	64,4		
	Corioamnionite n ^o (%)	98	6,9		
	Parto Cesáreo n ^o (%)	847	59,3		
Características do RN	Gemelaridade	269	18,9		
	Idade gestacional (sem)			30,3 ± 2,9	31 (24-39)
	Peso ao nascimento (g)			1.345,9 ± 464,8	1345,0 (290-3,350)
	Sexo masc. n ^o (%)	704	49,4		
	Apgar 5min (<7) n ^o (%)	362	25,3		
	SNAPPE			18,9 ± 20	13 (0-99)
	CPAP precoce	409	28,6		
	FiO2(%) antes do surf.			58,3 ± 28	50 (21- 100)_
	SDR	706	49,8		
	Surfactante em algum momento	612	42,9		
	Ventilação mecânica	667	48,0		
	Tempo de ventilação Mecânica (dias)			9 ± 15,8	3 (0 - 208)
	Indometacina	16	1,8		
	Ibuprofeno	105	11,6		
	Pneumotórax	39	2,8		
	Uso de Oxigênio com 28 dias de vida	187	13,1		
	Uso de Oxigênio com 36 semanas	126	11,5		
	Óbito	276	19,3		
Tempo de internação			39,1 ± 33,1	32 (1- 415)	

Os RN estudados foram divididos em 2 grupos, o primeiro daqueles que usaram surfactante em algum momento de sua internação e o segundo que não usou. Foram identificadas diferenças da composição entre os grupos, principalmente no que se refere aos diversos parâmetros que descrevem sua gravidade. Os RN do grupo que usou surfactante apresentaram menor peso ao nascimento e eram mais prematuros ($p < 0,01$), o Apgar < 7 no 5º minuto ocorreu em 40,8% assim como tiveram pior índice de avaliação de gravidade, o SNAPPE ($P < 0,01$) e maior necessidade de oxigênio antes do uso do surfactante.

Neste grupo ainda foram observados: menores taxas de realização de pré-natal, de uso de corticoide antenatal e de parto cesáreo. Houve maior incidência de coriamnionite.

Na evolução mostravam-se também mais graves apresentando maior tempo de ventilação mecânica, incidência de pneumotórax, necessidade de oxigênio com 28 semanas e 36 semanas de idade corrigida e tempo de intubação.

Tabela 2.

Tabela 2– Características Demográficas e Clínicas da população segundo o uso do surfactante

	Fatores de exposição	Uso do surfactante		OR (IC95%)
		Sim	Não	
Características Maternas	Idade materna	26,1 ± 6,8	26,3 ± 7,0	
	Pré-natal n° (%)	504/611(82,5)	719/817(88,0)	0,642(0,477-0,864)
	Hipertensão materna n° (%)	181/609(29,7)	34,1/817(32,6)	0,815(0,650-1,022)
	Parto Cesáreo n° (%)	342/610(56,1)	505/818 (61,7)	0,791(0,639-0,979)
	Corticoide antenatal n° (%)	360/601(59,9)	550/812(67,7)	0,712(0,571-0,886)
	Corioamnionite n° (%)	48/607(7,9)	50/814(6,1)	1,312(0,870-1,979)
Características do RN	IG (sem)	28,7 ± 2,9	31,5 ± 2,3*	
	PN (g)	1096,5± 417,2	1532,1 ± 407,9*	
	Gemelaridade	100/606(16,5)	169/814(20,8)	0,754(0,574 – 0,991)
	Sexo masc. n° (%)	308/612(50,3)	396/813(48,7)	1,067(0,865-1,316)
	Apgar 5min (<7) n° (%)	250/612(40,8 %)	112/819(13,7%)	4,359(3,374-5,633)
	SNAPPE	29,3 ± 22,2	10,1±12,4*	
	FiO2(%)antes do surf.	58,0 ± 27,8		
	CPAP precoce	140/612 (22,9)	269/819 (32,8)	0,606(0,478-0,770)
	Ventilação mecânica	532/595 (89,4)	135/796 (17,0)	41,347(30,021-56,945)
	Tempo de ventilação	10,3 ± 16,9	4,9 ± 9,7*	
	Pneumotórax	31/600(5,2)	8/808(1)	5,448(2,486 – 11,940)
	Ibuprofeno	85/415(20,5)	20/494(4)	6,105(3,677 – 10,135)
	O2 28	148/608 (24,3)	39/817 (4,8)	6,418 (4,428-9,303)
	O2 36	94/454 (20,7)	32/639 (5,0)	4,953 (3,248-7,552)
	Óbito	212/612(34,6)	62/819 (7,6)	6,471(4,757 – 8,804)
	Tempo de internação	50,7±44,3	31,3 ± 19,3*	

* P-valor <0,01 ** P-valor <0,05

Na tabela 3 estão descritas as características associadas à prática de utilização do surfactante. Em relação ao tipo de surfactante, foram utilizados o bovino (48%), porcino (40,8%), e a combinação porcino e bovino em um mesmo paciente (1,1%). O número médio de doses administradas foi de 1,4 e a mediana, 1,0.

Identificamos que 612 pacientes (42,9%) utilizaram surfactante dentre estes 71,9% fizeram uso precoce. O tempo médio da 1ª dose foi de 3,5h ± 6,1h e a mediana de 1,0h (0,0 – 48,0).

Cabe salientar que 28,5% dos recém-nascidos incluídos no estudo, usaram CPAP nasal precoce, isto é, ao nascimento ou imediatamente após, como primeira forma de suporte ventilatório antes da administração do surfactante.

A mediana do peso de nascimento dos RN que utilizaram surfactante bovino foi de 1.117,5g com a idade gestacional de 29 semanas. Já a mediana do peso de nascimento dos recém-nascidos que fizeram o surfactante porcino foi de 925g e da idade gestacional foi de 28 semanas. Observou-se que o peso e a idade gestacional dos recém-nascidos que fizeram uso do surfactante bovino tiveram diferença estatística em relação aos que fizeram o surfactante porcino. O p-valor para o peso ao nascimento foi menor que 0,001 e para idade gestacional de 0,009.

Tabela 3 – Características relacionadas à prática do Surfactante

Variáveis	N (%)	Média ± DP/mediana
Tratamento com surfactante	612 (42,9)	
CPAP nasal precoce	409 (28,5)	
TIPOS DE SURFACTANTE		
Bovino	294 (48)	
Porcino	255(40,8)	
Porcino + Bovino	7 (1,1)	
Surfactante precoce	440 (71,9)	
Surfactante Tardio	172 (28,1)	
Tempo médio 1ª dose (h – média e mediana)		3,5±6,1 1,0(0,0-48,0)
Número de doses		1,4±0,9 1,0 (1,0-17,0)

As características clínicas variaram segundo o tempo de uso de surfactante. Foi considerado como uso precoce, aquele que recebeu o surfactante dentro das primeiras 2 horas de vida e o uso tardio como aquele que ocorreu acima de 2 horas de vida, Identificaram-se diferenças significativas que indicam maior gravidade do grupo do uso precoce nas seguintes características: idade gestacional, peso ao nascimento, Apgar no 5º min <5, SNAPPE, fração inspirada de oxigênio antes do surfactante, os usos de CPAP nasal precoce e de ventilação mecânica, óbito e tempo de internação. Tabela 4.

Tabela 4– Características Clínicas da população segundo tipo de uso do surfactante

	Fatores de exposição	Uso do surfactante		OR (IC95%)
		Precoce	Tardio	
C ^a	Idade gestacional (sem)	28,29 ± 2,85	29,81 ± 2,78**	
	Peso ao nascimento (g)	1012,08±364,61	1312,65±469,29**	
	Apgar 5min (<7) n°(%)	204/440(46,4%)	46/172(26,7%)	2,368(1,6093,484)
	SNAPPE	31,90 ± 22,89	22,60 ± 18,97*	
	FiO2(%) antes do surf.	59,43 ± 29,32	54,66 ± 23,66**	
	Cpap precoce	66/366 (18%)	51/122 (41,8)	0,306 (0,1960,479)
	Ventilação mecânica	380/427 (89,0)	152/168 (90,5)	3,952(2,5736,069)
	Tempo de ventilação	11,1±18,2	8,6±13,3	
	O2 28	107/437 (24,5)	41/171 (24%)	1,028 (0,6801,554)
	O2 36	63/437 (14,4)	31/171 (18,1%)	0,761 (0,4751,219)
	Óbito	171/439 (39%)	43/171 (25,1)	1,899 (1,2792,820)
	Tempo de internação	53,3 48,8	44,9 30,9**	

* P-valor <0,01

** P-valor < 0,05

No modelo de regressão logística para o uso do surfactante precoce, foram consideradas as seguintes variáveis: sexo, coriamnionite, corticoide antenatal,

hipertensão materna, realização de pré-natal, tipo de parto, gemelaridade, Apgar no 5º minuto, idade gestacional, peso ao nascimento, SNAPPE e CPAP nasal precoce. O resultado final desta análise identificou que tanto o uso de CPAP nasal precoce (OR- 0,279; 0,166 – 0,469) quanto o peso ao nascimento (OR – 0,998; IC 0,998 – 0,999) retardam o uso de surfactante. Tabela 5.

Tabela 5- Ajuste final do modelo de regressão logística para o uso de surfactante precoce

Variáveis	OR	IC	P-valor
Peso ao nascimento	0,998	0,998 – 0,999	0,000
CPAP precoce	0,279	0,166 – 0,469	0,000

Quando foram considerados óbito e/ou displasia broncopulmonar (uso de oxigênio com 36 de idade corrigida e tempo de ventilação mecânica como desfechos principais, a análise resultante indicou que o momento do uso de surfactante (precoce ou tardio) não esteve associado diretamente a nenhum desses desfechos.

O modelo de regressão linear para tempo de ventilação mecânica foi estratificado para o momento do uso de surfactante (precoce e tardio) e incluiu na análise as seguintes variáveis: sexo, coriamnionite, uso de corticoide antenatal, tipo de parto, Apgar no 5º minuto, idade gestacional, peso ao nascimento, SNAPPE, pneumotórax, hemorragia intracraniana, oxigenoterapia com 28 dias de vida e 36 semanas de idade gestacional corrigida, diagnóstico de sepse tardio e precoce, e persistência do canal arterial. Quando o modelo considerou o uso de surfactante tardio, identificou um risco ampliado de sepse tardia e hemorragia intracraniana (p-valor <0,01) e quando considerou o uso precoce, identificou que o

uso de corticóide antenatal como protetor e maior risco para a persistência do canal arterial. (P- valor<0,01). Tabela 6.

Tabela 6- Ajuste final do modelo de regressão linear para tempo de ventilação mecânica, considerando o grupo de RN em uso de surfactante precoce e tardio.

Surfactante	Variáveis	Coefficiente	Lim sup - inf	P-valor
Tardio	Sepse tardia	11,456	5,795 – 17,117	0,000
	Hemorragia Intracraniana	7,593	1,942 – 13,245	0,009
Precoce	Corticóide antenatal	-12,419	- 20,412 – - 4,427	0,003
	Canal arterial	8,693	1,392 – 15,994	0,020

O modelo de regressão logística para os RN que ainda utilizavam oxigênio com 36 semanas de idade corrigida inclui em sua análise as seguintes variáveis: sexo, coriamnionite, uso de corticoide antenatal, tipo de parto, Apgar no 5º minuto, idade gestacional, peso ao nascimento, SNAPPE, tempo de ventilação mecânica, pneumotórax, hemorragia intracraniana, oxigenoterapia com 28 dias de vida de idade, diagnóstico de sepse tardio e persistência do canal arterial. A análise neste modelo foi estratificada segundo o uso de surfactante precoce/tardio. No ajuste final para uso de surfactante tardio observamos associação com as variáveis, hipertensão arterial materna (OR – 8,374; IC- 2,211 – 31,722), hemorragia intracraniana (OR – 5,091; IC – 1,392 – 18,619) e persistência do canal arterial (OR – 3,599; IC- 1,003 – 12,913) e, para o uso de surfactante precoce identificamos somente persistência do canal arterial (OR – 5,937; IC- 1,003 – 12,913). Tabela 7.

Tabela 7 Ajuste final do modelo de regressão logística para oxigênio 36 semanas, considerando o grupo de RN em uso de surfactante tardio e precoce.

Surfactante	Variáveis	OR	IC	P-valor
Tardio	HAS	8,374	2,211 – 31,722	0,002
	Hemorragia intracraniana	5,091	1,392 – 18,619	0,014
	Canal arterial	3,599	1,003 – 12,913	0,050
Precoce	Canal arterial	5,937	1,003 - 12,913	0,000

No modelo de regressão logística para óbito foram incluídas as seguintes variáveis: sexo, coriamnionite, uso de corticoide antenatal, tipo de parto, Apgar no 5º minuto, idade gestacional, peso ao nascimento, SNAPPE, tempo de ventilação mecânica, pneumotórax, hemorragia intracraniana, oxigenoterapia com 28 dias de vida e 36 semanas de idade gestacional corrigida, diagnóstico de sepse tardio e persistência do canal arterial. Esse modelo foi estratificado para uso de surfactante precoce e tardio. No ajuste final para uso de surfactante tardio observa-se associação com a variável peso ao nascimento OR – 0,996; IC- 0,994 – 0,998), e para o uso de surfactante precoce identifica-se associação com peso ao nascimento (OR – 0,992; IC- 0,992 – 0,996), hemorragia intracraniana (OR – 2,427; IC- 1,114 – 5,287), FiO₂ antes do uso com surfactante (OR – 1,024; IC- 1,010 – 1,038), oxigenoterapia com 28 semanas de idade corrigida (OR – 0,093; IC- 0,038 – 0,230). Tabela 8.

Tabela 8 Ajuste final do modelo de regressão logística para Óbito, considerando o grupo de RN em uso de surfactante tardio

Surfactante	Variáveis	OR	IC	P-valor
Tardio	Peso ao nascimento	0,996	0,994 – 0,998	0,000
Precoce	Peso ao nascimento	0,994	0,992 – 0,996	0,000
	HIC	2,427	1,114 – 5,287	0,026
	FiO2 antes do surfactante	1,024	1,010 – 1,038	0,001
	O2 com 28 dias	0,093	0,038 – 0,230	0,000

Ao avaliarmos as práticas nas unidades participantes, observou-se uma considerável variação entre elas. O uso de corticoide antenatal esteve acima de 80% em 3 unidades, o uso de CPAP precoce acima de 70% em 7 e o uso de surfactante em algum momento abaixo de 40% em 5 sendo que seu uso precoce foi inferior a 20% nas mesmas 5 unidades. Foi observada ainda variação no tipo de surfactante utilizado, sendo o bovino, o mais usado em 6 unidades. Tabela 9.

Tabela 9- Práticas nas Unidades participantes

Unidade	tipo de surfactante		Surfactant e em algum momento	Surfactant e precoce	Surfactante em algum momento			
	Bovino(%)	Suíno(%)			Sim		não	
					Cpap	Corticoid e antenatal	Cpap	Corticoid e antenatal
1 (n=77)	1 (5)	19 (95)	21 (27,6)	12 (15,6)	11 (52,4)	17 (81)	25 (45,5)	47 (85,5)
2 (n=125)	34 (48,6)	36 (51,4)	66 (52,8)	54 (43,2)	52 (78,8)	40 (60,6)	44 (74,6)	52 (88,1)
3 (n=222)	111 (100)	0 (0,0)	111 (50,2)	98 (44,1)	111 (100,0)	52 (47,3)	102 (92,7)	39 (35,5)
4 (n=307)	0 (0,0)	120 (100)	129 (42)	98 (31,9)	39 (30,2)	98 (81,7)	34 (19,1)	156 (91,2)
5 (n=31)	1 (4,3)	22 (95,7)	23 (74,2)	20 (64,5)	20 (87)	19 (82,6)	5 (62,5)	5 (62,5)
6 (n=109)	0 (0,0)	38 (100)	38 (34,9)	21 (19,3)	25 (65,8)	20 (52,6)	36 (50,7)	48 (67,6)
7 (n=77)	20 (100)	0 (0,0)	21 (27,3)	13 (16,9)	12 (57,1)	16 (76,2)	24 (42,9)	43 (76,8)
8 (n=97)	20 (60,6)	13 (39,4)	49 (50,5)	30 (30,9)	49 (100,0)	19 (39,6)	48 (100)	32 (66,7)
9 (n=172)	53 (89,8)	6 (10,2)	88 (51,2)	62 (36,0)	87 (98,9)	43 (48,9)	84 (100)	39 (46,4)
10 (n=70)	13 (100)	0 (0,0)	17 (24,6)	9 (12,9)	17 (100)	8 (47,1)	52 (100)	24 (6,2)
11 (n=144)	41 (97,6)	1 (2,4)	49 (34,0)	28 (19,4)	49 (100)	28 (57,1)	94 (98,9)	64 (67,4)
Total (n=1431)	294 (53,6)	255 (46,4)	612 (42,9)	445 (31,1)	472 (77,1)	360 (59,9)	548 (67,2)	549 (67,9)

11- DISCUSSÃO

A Síndrome do Desconforto Respiratório neonatal (SDR) é a causa mais comum de doença respiratória nos recém-nascidos prematuros, acometendo principalmente recém-nascidos menores do que 35 semanas de idade gestacional sendo a principal responsável pela mortalidade e morbidade nessa população^{1,3}, perfil modificado pelo advento do corticoide antenatal e com a terapia de reposição com surfactante exógeno alcançando-se melhores resultados neonatais em geral^{1,9}, especialmente para a displasia broncopulmonar^{9,27,28}.

Nas décadas de 80 e 90, a terapia com reposição de surfactante foi alvo de muitos estudos clínicos, revisões sistemáticas e metanálises que buscaram responder a diversas questões como a melhor forma de apresentação (bovino, suíno, artificial), indicações clínicas, melhor tempo de vida para administração.^{11,12,15,16,31,45,49,50}. Apesar desta extensa produção de conhecimento, observa-se ainda uma grande variação nas práticas relacionadas ao uso do surfactante tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento. Os dados obtidos neste estudo são concordantes com outros que identificaram variações de práticas entre as diferentes equipes de uma unidade e entre as unidades que participaram do estudo.

O uso do surfactante precoce, isto é, nas primeiras 2 horas de vida, variou entre as unidades, com uso em 12,9 % dos RN até 64,5%, esta informação deve ser analisada confrontando com a gravidade dos RNP e com a utilização de outras tecnologias, muito especialmente o CPAP, o que será abordado no decorrer da análise das outras informações produzidas.

Apenas o surfactante natural foi usado nas unidades do estudo e o tipo de surfactante bovino predominou entre as unidades. Várias foram as condições que determinaram a escolha do surfactante no SUS, sendo relevante a disponibilidade institucional do produto, adquirido nos serviços públicos através de processos de licitação que muitas vezes dificulta a escolha de um determinado produto.⁵¹

A preparação porcina apresenta uma maior concentração do surfactante por volume de produto, e, portanto, volumes terapêuticos menores são necessários, o que tornaria este surfactante a escolha mais adequada aos RN de menor peso. Neste estudo, observamos que a mediana do peso e idade gestacional foram significativamente menores nos recém-nascidos que receberam o surfactante porcino o que pode indicar preferência da equipe medica por administrar menores volumes em recém-nascidos menores.

A literatura aponta que a estratégia de administração também deve ser considerada no momento que as unidades neonatais selecionam o tipo de surfactante a ser adquirido e também administrado em cada RNP. A técnica de instilação rápida em bolus é atualmente o método mais adequado de administração de surfactante^{42,52,53} o que pode sugerir que a apresentação bovina que possui maiores volumes permitiria uma melhor distribuição do produto dentro do pulmão. Apesar desta evidência favorável, cabe ressaltar que a rápida administração do surfactante pode ocasionar uma instabilidade clínica, especialmente para os RNP menores desde uma transitória queda de saturação e bradicardia, até complicações mais importantes como obstrução de vias aéreas, hemorragia pulmonar, pneumotórax e hipertensão pulmonar⁴². O peso de nascimento e a idade gestacional eram menores no grupo que fez surfactante,

perfil que é semelhante ao resto do mundo enquanto que o uso do corticoide antenatal foi mais frequente no grupo que não necessitou de surfactante^{10,54,55}, reafirmando o efeito protetor do corticoide^{19,20}.

Em relação as práticas obstétricas neste estudo, o pré-natal foi protetor para o não uso do surfactante assim como o parto cesáreo, indicando que provavelmente os recém-nascidos estavam em melhores condições clinicas, este resultado pode ser decorrente dos serviços pesquisados, que são unidades de referência para sua área de atuação com um histórico de revisão de sua prática através da participação em redes quer seja nacional como local.

Outros estudos demonstram que o parto cesáreo contribui para uma pior performance pulmonar em relação a produção do surfactante endógeno, piorando a doença de Membrana Hialina⁵⁵, no entanto existem estudos que tem demonstrado o efeito protetor da cesárea quando analisa o grupo dos recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1500g^{56,57}.

Em relação às práticas neonatais, o uso do CPAP nasal também reduziu a necessidade de uso do surfactante, este achado é consistente com a literatura¹⁸ O CPAP nasal age melhorando a complacência pulmonar e melhora, portanto, os sintomas da Doença de Membrana Hialina, muitas vezes evitando a necessidade de intubação e administração de surfactante, mas as vezes atrasando o seu uso^{18,34}. Estratégias como o INSURE (intubação - surfactante-extubação) têm sido desenvolvidas para evitar a intubação prolongada, muitas vezes, por insegurança da equipe em proceder com a extubação no recém-nascido em um momento que, teoricamente, ele poderia estar numa fase de piora ou até mesmo por falta de pessoal qualificado para monitorização adequada deste este recém-nascido^{9,24,58}. Em geral, os neonatologistas têm preferido usar

técnicas ventilatórias não invasivas para tentar evitar injúria pulmonar ocasionada pelo uso da ventilação mecânica.

Além disso, o processo de extubação pode ser complexo conforme relatado por Al-Mandari et al,⁵⁹. Segundo estes autores as práticas periextubação variam consideravelmente e são clínicos dependente e, portanto, não baseadas em evidências. O mesmo ocorre, no nosso entendimento, com a administração do surfactante. Os serviços que participaram do nosso estudo relataram que a decisão de administrar o surfactante era médico-dependente.

Nas análises ajustadas para o uso do surfactante precoce observou-se que o maior peso de nascimento e o uso do CPAP protegiam para a necessidade do uso de surfactante precoce que na verdade é um indicativo de gravidade, ou seja, quanto maior o recém-nascido e o uso do CPAP menor é a chance de se necessitar de surfactante precoce ou seja menos grave é a apresentação da doença. Esta proteção do CPAP para o uso do surfactante também foi observada nos estudos de Morley et al., Finer et al., e Dun et al²¹⁻²³.

Existe uma enorme variação na prática de cuidados neonatais apesar de décadas de ênfase na "medicina baseada em evidências". Essas variações não são inócuas, e podem estas associadas a morbidade e mortalidade desnecessárias^{60,61}. Apesar da evidência clínica significativa e acordo sobre os benefícios de esteróides pré-natais, durante os anos 1980 a sua utilização aumentou apenas gradualmente e isto pode ser visto no nosso estudo também. Apenas 64 % da população de menores de 1500 g ou abaixo de 34 semanas de idade gestacional do nosso estudo usou o corticóide antenatal. Em relação ao uso do surfactante o mesmo acontece. A terapia de reposição de surfactante foi rapidamente adotada no meio neonatal. No entanto, persistem as variações

importantes de utilização no nosso estudo assim como relatado por Soll & Andruscavage⁶², mesmo considerando-se a a contradição de benefícios entre o uso do surfactante terapêutico precoce e o CPAP, que pode retardar seu uso.

A Colaboração Cochrane fornece metanálises de ensaios clínicos randomizados e recomendações sobre mais de 200 assuntos da atenção neonatal. Hörbar descreve um processo de construção de consenso com base em uma pontuação da força da evidência mas mesmo assim as variações entre serviços e no mesmo serviço persistem⁶³.

O tempo de vida na administração do surfactante também é um dos pontos importantes em relação a sua eficácia e a recomendação sobre isto mudou recentemente em 2009. Antes da revisão do Cochrane 2012 (Soll et al), a recomendação era a administração profilática ainda na sala de parto principalmente para os menores de 1500g. Entretanto, esta prática determinava uma super utilização desta medicação em recém-nascidos que talvez nunca dela necessitassem, já que a incidência de DMH também é variável nesta população. A grande questão tem sido a necessidade de intubação para administração do surfactante. Outra estratégia vem sendo desenvolvidas para evitar a intubação, mas ainda estão em estudos clínicos em andamento, como por exemplo a administração por aerolização ou sonda. A busca de uma estratégia não invasiva e superior para um melhor cuidado e resultados respiratórios neonatais permanece com novos ensaios clínicos ainda não publicados, mas registrados no ClinicalTrials.gov com a abordagem de diferentes estratégias terapêuticas. O *MIsurf (A Comparison of Minimally Invasive Surfactant Application Techniques in Preterm Neonatology)* versus INSURE, compara a administração de surfactante minimamente invasiva através da administração do surfactante via

sonda endotraqueal, sem a necessidade da intubação endotraqueal tradicional assim como também o uso de ventilação mecânica, com a estratégia do INSURE⁶⁴. No momento, este estudo ainda está recrutando novos pacientes. Um outro ensaio clínico que já foi concluído, mas também aborda uma nova proposta terapêutica através do CPAP precoce e grande volume de surfactante minimamente invasivo (*ECALMIST – Early CPAP And Large Volume Minimal Invasive Surfactant Therapy*). É uma modificação da técnica conhecida como (MIST – Terapia minimamente invasiva com surfactante), uma vez que sua diferença se encontra no maior volume de surfactante administrado⁶⁵. E finalmente o *Aerolized Surfactant in Neonatal SDR*, ensaio clínico ainda em andamento e que propõe uma inovadora e promissora terapia da Síndrome do Desconforto Respiratório, através da administração do surfactante em aerossol durante o uso de ventilação não invasiva⁶⁶.

11 - Considerações finais

O surfactante tem contribuído para a melhoria da morbimortalidade de recém-nascidos menores de 1500 gramas. No nosso estudo evidenciou um momento de transição nas práticas de cuidado com a introdução do CPAP nasal que foi utilizado e que pode evitar a intubação e, portanto, o uso do surfactante.

O uso do surfactante foi mais consistente para os recém-nascidos mais graves, no entanto o estudo foi capaz de identificar variação nas práticas relacionadas a administração do surfactante. A força de associação entre a variável peso ao nascimento com outras variáveis dependentes do cuidado

clínico como uso do esteroide antenatal e uso do CPAP nasal contribuíram significativamente para estas variações.

Variações de práticas, precisam ser, portanto, interpretadas dentro de um contexto onde sejam consideradas as características da população, perfil da unidade, disponibilidade de acesso aos cuidados e as evidências presentes em uma determinada época.

Estas análises podem contribuir para o processo de melhoria contínua dos serviços, que devem revisar seus protocolos periodicamente a luz das evidências mais recentes, sendo ainda recomendável que unidades neonatais monitorem seus resultados após aplicação de determinados protocolos para que as mudanças nos resultados possam ser ajustadas e tornar possível um ciclo virtuoso de melhoria nas taxas de sobrevivência e principalmente nas taxas de sobrevivência sem sequelas, ampliando o papel do cuidado intensivo neonatal na garantia da qualidade de vida dos RNP.

Referências Bibliográficas

1. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care*. Março de 2003;48(3):279-286-287.
2. Freddi NA, Proença Filho JO, Fiori HH. Terapia com surfactante pulmonar exógeno em pediatria. *Jornal de Pediatria*. Novembro de 2003;79:S205–12.
3. Taeusch HW, Ballard RA, organizadores. *Avery's diseases of the newborn*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 1998. 1428 p.
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. *Atenção à Saúde do Recém-Nascido: Guia para os profissionais de saúde*. Ministério da Saúde; 2014. (Problemas respiratórios, Cardiocirculatórios, Metabólicos, Neurológicos, Ortopédicos e Dermatológicos; vol. 3).
5. Greenough A, Morley CJ, Wood S, Millar N, Bangham AD. Effect of Artificial Surfactant on Lung Function on Preterm Neonates. In: von Wichert P, organizador. *Progress in Respiratory Research [Internet]*. S. Karger AG; 1984 [citado 4 de maio de 2016]. p. 263–6. Recuperado de: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000410030>
6. Halliday HL, McClure G, Reid MM, Lappin TR, Mehan C, Thomas PS. Controlled trial of artificial surfactant to prevent respiratory distress syndrome. *Lancet*. 3 de março de 1984;1(8375):476–8.
7. Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. Ten Centre Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 18 de abril de 1987;294(6578):991–6.
8. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 12 de janeiro de 1980;1(8159):55–9.
9. Polin RA, Carlo WA, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *PEDIATRICS*. 1 de janeiro de 2014;133(1):156–63.
10. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013; 103(4):353–68.
11. Soll R. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. In: *The Cochrane Collaboration, organizador. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1998 [citado 5 de janeiro de 2016]. Recuperado de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001149>

12. Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. In: The Cochrane Collaboration, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999 [citado 5 de janeiro de 2016]. Recuperado de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001456>
13. Soll R. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. In: The Cochrane Collaboration, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999 [citado 5 de janeiro de 2016]. Recuperado de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000141>
14. Pfister R, Soll R, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. In: The Cochrane Collaboration, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [citado 7 de abril de 2016]. Recuperado de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006069>
15. Soll RF. Current trials in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *Neonatology*. 2009; 95(4):368–72.
16. Sweet DG, Halliday HL. The use of surfactants in 2009. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. junho de 2009; 94(3):78–83.
17. Ministério da Saúde. DATASUS. 2012.
18. Pfister RH, Soll RF. Initial Respiratory Support of Preterm Infants. *Clinics in Perinatology*. Setembro de 2012; 39(3):459–81.
19. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (3):CD004454.
20. Porto AMF, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MMR. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ*. 2011; 342:d1696.
21. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, Carlin JB. Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 14 de fevereiro de 2008; 358(7):700–8.
22. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 27 de maio de 2010;362(21):1970–9.
23. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Randomized Trial Comparing 3 Approaches to the Initial Respiratory Management of Preterm Neonates. *PEDIATRICS*. 1 de novembro de 2011;128(5):e1069–76.

24. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrøm K, 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*. 20 de outubro de 1994;331(16):1051–5.
25. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. Janeiro de 2009;123(1):137–42.
26. Moreira MEL. Praticando a neonatologia baseada em evidências. In: O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar. Rio de Janeiro, RJ: Editora Fiocruz; 2004. (Capítulo 3).
27. Rebello CM, Proença RSM, Troster EJ, Jobe AH. Terapia com surfactante pulmonar exógeno: o que é estabelecido e o que necessitamos determinar. *Jornal de Pediatria*. Dezembro de 2002; 78:215–26.
28. Suresh GK, Soll RF. Current surfactant use in premature infants. *Clin Perinatol*. Setembro de 2001;28(3):671–94.
29. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006614.
30. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000510.
31. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants - Soll - 2001 - The Cochrane Library - Wiley Online Library. [Citado 15 de junho de 2016]; Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000510/abstract>
32. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ, Committee on Fetus and Newborn, Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*. Março de 2010;125(3):608–15.
33. F Cowan. Cerebral blood flow velocity changes after rapid administration of surfactant. 1991;66.
34. da Silva WJ, Abbasi S, Pereira G, Bhutani VK. Role of positive endexpiratory pressure changes on functional residual capacity in surfactant treated preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. Agosto de 1994;18(2):89–92.
35. Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatric Respiratory Reviews*. Setembro de 2011;12(3):196–205.

36. Bancalari E, Claire N. The evidence for non-invasive ventilation in the preterm infant. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1 de março de 2013;98(2):F98–102.
37. Jobe AH. Mechanisms to Explain Surfactant Responses. *Biology of the Neonate*. 2006;89(4):298–302.
38. Nouraeyan N, Lambrinakos-Raymond A, Leone M, Sant'Anna G. Surfactant administration in neonates: A review of delivery methods. *Can J Respir Ther*. 2014;50(3):91–5.
39. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res*. setembro de 1997;42(3):348–55.
40. Grossmann G, Nilsson R, Robertson B. Scanning electron microscopy of epithelial lesions induced by artificial ventilation of the immature neonatal lung; the prophylactic effect of surfactant replacement. *Eur J Pediatr*. Outubro de 1986;145(5):361–7.
39. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeg*. 27 de julho de 1992;154(31):2136–9.
40. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. Fevereiro de 1999;103(2):E24.
43. 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*. Agosto de 2015;169(8):723–30.
44. Pillow JJ. Innovation in surfactant therapy II; surfactant administration by aerosolization. 2012;101.
45. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Nebulised surfactant for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. In: *The Cochrane Collaboration, organizador. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [citado 15 de junho de 2016]. Recuperado de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008310>
46. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud P-AC, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines: A Framework for Improvement? *JAMA*. 20-de outubro de 1999; 282(15):1458.

47. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics*. Novembro de 2000;106(5):1070-9.
48. Gomes MASM, Wuillanume SM, Magluta C. Conhecimento e prática em UTI Neonatais brasileiras: a perspectiva de seus gestores sobre a implementação de diretrizes clínicas. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. Junho de 2012; 22(2):527-43.
49. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. In: The Cochrane Collaboration, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado 16 de junho de 2016]. Recuperado de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000144.pub3>
50. Soll R, Özek E. Prophylactic animal derived surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. In: The Cochrane Collaboration, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1997 [citado 15 de junho de 2016]. Recuperado de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000511>
51. LEI Nº 8.666, DE 21 DE JUNHO DE 1993. 8666 jun 21, 1993.
52. Segerer H, van Gelder W, Angenent FW, van Woerkens LJ, Curstedt T, Obladen M, et al. Pulmonary distribution and efficacy of exogenous surfactant in lung-lavaged rabbits are influenced by the instillation technique. *Pediatr Res*. outubro de 1993;34(4):490-4.
53. Ueda T, Ikegami M, Rider ED, Jobe AH. Distribution of surfactant and ventilation in surfactant-treated preterm lambs. *J Appl Physiol*. Janeiro de 1994;76(1):45-55.
54. Fu H-L, Liu L, Zhang J, Wang Q-L. [Clinical features, prevention and treatment of respiratory distress syndrome in neonates of different gestational ages in tertiary hospitals in Northwest China]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. Outubro de 2015;17(10):1039-44.
55. Sun H, Xu F, Xiong H, Kang W, Bai Q, Zhang Y, et al. Characteristics of Respiratory Distress Syndrome in Infants of Different Gestational Ages. *Lung*. Agosto de 2013;191(4):425-33.
56. Negrini R, Assef CL, Da Silva FC, Araujo Júnior E. Delivery modes and the neonatal outcomes of low birth-weight neonates in a Brazilian reference health center. *Ceska Gynekol*. Outubro de 2015;80(5):366-71.
57. Locatelli A, Consonni S, Ghidini A. Preterm Labor. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. Junho de 2015; 42(2):255-74.

58. Stevens TP, Harrington EW, 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 respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 ;(4):CD003063.
59. Al-Mandari H, Shalish W, Dempsey E, Keszler M, Davis PG, Sant'Anna G. International survey on periextubation practices in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* setembro de 2015; 100(5):F428431.
60. Bachman TE, Marks NE, Rimensberger PC. Factors effecting adoption of new neonatal and pediatric respiratory technologies. *Intensive Care Med.* janeiro de 2008; 34(1):174–8.
61. Horbar JD. Hospital and patient characteristics associated with variation in 28-day mortality rates for very low birth weight infants. 1997; 99.
62. Soll RF, Andruscavage L. The principles and practice of evidence-based neonatology. *Pediatrics.* Janeiro de 1999; 103(1 Suppl E):215–24.
63. Horbar JD. The Vermont Oxford Network: evidence-based quality improvement for neonatology. *Pediatrics.* Janeiro de 1999;103(1 Suppl E):350–9.
64. Salhab el Helou, MD. MISurf Versus InSurE. A Comparison of Minimally Invasive Surfactant Application Techniques in Preterm Infants (MIsurf). [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); Acessado em Junho de 2016
65. Yahya Ethawi, MD. ECALMIST Versus InSurE in Preterm Infant < 32 Weeks, Multicenter, Multinational RCT (ECALMIST).[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); acessado em Junho de 2016.
66. 66.Beena G. Sood, MD, MS. Aerosolized Surfactant in Neonatal RDS (AS02).[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); acessado em Junho de 2016

Anexo 1- FICHA DE COLETA DE DADOS

(a ficha deverá ser preenchida para todos os recém-nascidos com idade gestacional menor que 34 semanas ou peso ao nascer menor de 1500g admitidos na UTI nascidos na unidade)

Data de nascimento: ____/____/____ hora _____

Número de entrada na unidade _____

DADOS MATERNOS

Fez pré-natal sim não

Hipertensão sim não

Corioamnionite sim não

Corticoide antenatal sim não

- Tipo de corticoide betametasona dexametasona outros _____

informação não disponível

- Tempo decorrido entre a última dose de corticoide e o parto _____ horas

informação não disponível

Idade materna ----- anos

Gemelaridade sim não

Tipo de parto? Cesárea vaginal

DADOS DO RECÉM-NASCIDO

Peso ao nascer _____ Idade gestacional _____ Apgar 1 _____ Apgar 5 _____

Infecção precoce (primeiras 72 horas) sim não

SNAPPE _____

Óbito nas primeiras 12 horas de vida? sim não

PROCESSOS

Intubado na sala de parto? sim não

Qual o primeiro suporte ventilatório usado? VMA CPAP ciclado CPAP hood

Fez ventilação mecânica? sim não

- Tempo de ventilação mecânica ----- dias

Data da suspensão de oxigenioterapia _____

Em relação ao surfactante:

Usou surfactante na sala de parto? sim não

Usou surfactante em algum momento? sim não

Se sim, quantas doses de surfactante foram feitas? _____

Horas de vida da primeira dose _____

Horas de vida da segunda dose _____

Horas de vida da terceira dose _____

Horas de vida da quarta dose _____

Qual foi o surfactante usado? _____
Porcino ou curosurf *Bovino ou survanta* *Outros* _____

Após o uso do surfactante, o RN permaneceu em VMA CPAP
 Realizou RX tórax antes da primeira dose? sim não
 FiO2 antes do uso de surfactante _____

DESFECHOS

Canal arterial: sim não
 - *Diagnostico confirmado por ECO:* sim não

Fez uso de indometacina? sim não

Fez uso de ibuprofeno? sim não

Fez ligadura cirúrgica de canal? sim não

DMH: sim não

Pneumotórax: sim não

Hemorragia pulmonar: data ___/___/_____

Uso de oxigênio com 28 dias de vida? sim não não se aplica

Uso de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional? sim não não se aplica

Fez ultrassonografia durante a internação? sim não
 Se fez US teve hemorragia intracraniana? sim não Grau _____

Fez fundo de olho durante a internação? sim não
 Se fez, apresentou ROP? sim não Grau _____

Infecção tardia (hemocultura positiva após 72 horas): sim não

DADOS DE SAÍDA:

Peso na saída _____

Óbito sim não data ___/___/_____ Alta sim não data ___/___/_____

Anexo 2- Análise de custo-efetividade da utilização do surfactante na abordagem da Doença de Membrana Hialina em recém-nascidos prétermos no Sistema Único de Saúde

Roteiro para descrição do processo do uso do surfactante

Decisão de Usar

- Profissional responsável
- Fatores Facilitadores
- Dificuldades
- Sugestões de aprimoramento

Acesso ao medicamento

- Profissional responsável
- Onde o medicamento fica estocado?
- O lugar de estocagem é próximo da UTI?
- Como são garantidas as condições de estocagem?
- Como o estoque é controlado?
- Quanto tempo é necessário para o acesso ao medicamento?
- Este tempo é semelhante nas 24h e nos finais de semana?
- Fatores facilitadores
- Sugestões de aprimoramento

Administração

- Profissional responsável
- Fatores Facilitadores
- Dificuldades
- Sugestões de aprimoramento

Disponibilidade do medicamento

- Existem critérios de garantia da qualidade do produto nos processos de aquisição do medicamento?
- Nos últimos três meses, houve falta do medicamento no momento de prescrito?
- Quando falta, quanto tempo decorre até o medicamento estar disponível para o uso?
- Quais são os procedimentos para solicitar a reposição de estoque de rotina?
- Quais são os procedimentos para reposição quando o medicamento está em falta?
- É possível aquisição do medicamento no final de semana ou durante o plantão noturno?

Revisão dos procedimentos

- Há revisão coletiva dos procedimentos na unidade? ▪
Existe protocolo para uso do surfactante?

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Estudo sobre Variações de Práticas na utilização do surfactante na Doença de Membrana Hialina no Brasil	2. Número de Participantes da Pesquisa: 1.438
--	--

3. Área Temática:

4. Área do Conhecimento:
Grande Área 4. Ciências da Saúde

PESQUISADOR RESPONSÁVEL

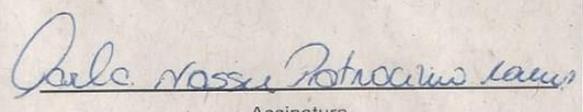
5. Nome:
Carla Nasser Patrocínio Ramos

6. CPF: 035.267.267-60	7. Endereço (Rua, n.º): JEAN PAUL SARTRE BARRA DA TIJUCA 100/502 RIO DE JANEIRO RIO DE JANEIRO 22793263		
---------------------------	--	--	--

8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (21) 3325-4490	10. Outro Telefone:	11. Email: carlanasser@iff.fiocruz.br
---------------------------------	--------------------------------	---------------------	--

12. Cargo:

Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.

Data: 20 / 03 / 15 
Assinatura

INSTITUIÇÃO PROPONENTE

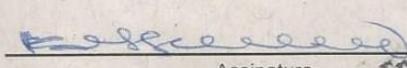
13. Nome: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS	14. CNPJ: 33.781.055/0002-16	15. Unidade/Órgão:
---	---------------------------------	--------------------

16. Telefone: (21) 1554-1730	17. Outro Telefone:
---------------------------------	---------------------

Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.

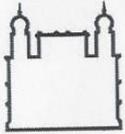
Responsável: KATIA SYDROONIO DE SOUZA CPF: 757.254.864-49

Cargo/Função: VICE DIRETORA DE PESQUISA

Data: 20 / 03 / 2015 
Assinatura

Dr^a Enf^a Katia Sydronio
Vice Diretora de Pesquisa
Mat. 462765

PATROCINADOR PRINCIPAL



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



IFF
INSTITUTO NACIONAL | FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

REGISTRO DE PROJETO

Informamos que o projeto “Estudo sobre variações de práticas na utilização do surfactante na doença de membrana hialina no Brasil” desenvolvido por **Carla Nasser Patrocínio Ramos** foi devidamente protocolado neste Departamento sob o nº 1546/Dpq/2015.

O projeto de pesquisa só poderá ser desenvolvido após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

Rio de Janeiro, 26 de março de 2015.

Dr^a. Kátia Sydrônio
Vice-Diretora de Pesquisa

Dr^a Dr^a Kátia Sydrônio
Vice-Diretora de Pesquisa
Tel. 402760