

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

1899-2012
112 ANOS

Direção-Geral da Saúde
www.dgs.pt



Ministério da Saúde

NÚMERO: 012/2012

DATA: 16/12/2012

ASSUNTO: Administração de Surfactante Pulmonar no Síndrome de Dificuldade Respiratória do Recém-nascido

PALAVRAS-CHAVE: Surfactante Pulmonar

PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

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

I – NORMA

1. A administração de surfactante pulmonar está indicada nos recém-nascidos (RN) pré-termo entubados e ventilados com evidência de síndrome de dificuldade respiratória (SDR) por défice de surfactante (Nível de evidência A, grau de recomendação I).
2. A administração profilática de surfactante pulmonar aos RN pré-termo (idealmente nos primeiros 30 minutos de vida) está indicada se a idade gestacional (IG) for inferior ou igual a 26 semanas (Nível de evidência A, grau de recomendação I).
3. Os RN pré-termo submetidos a ventilação não invasiva (VNI), como método inicial de suporte respiratório, devem receber terapêutica seletiva com surfactante pulmonar nas primeiras 12 horas de vida, idealmente nas primeiras 2 horas de vida, se apresentarem sinais clínicos e radiológicos compatíveis com SDR e um dos seguintes (Nível de evidência A, grau de recomendação I):
 - a) Necessidades crescentes de oxigénio (FiO_2 superior ou igual a 40-50%) para SpO_2 alvo adequadas à IG;
 - b) Acidose respiratória com $pH < 7,2$.
4. Os RN com síndrome de aspiração meconial (SAM), entubados e ventilados com índice de oxigenação (IO) superior a 15, têm indicação para administração de surfactante (Nível de evidência A, grau de recomendação I).
5. A via de administração de surfactante é intratraqueal em bólus (Nível de evidência A, grau de recomendação I).
6. A dose inicial de surfactante natural porcino (poractant alfa - Curosurf®) é 100 a 200 mg/Kg e doses subsequentes 100 mg/Kg (Nível de evidência A, grau de recomendação I).
7. As múltiplas doses de surfactante (máximo de 3), estão reservadas para os RN com evidência de SDR com necessidade persistente de $FiO_2 > 40-50\%$ para SpO_2 alvo de acordo com a IG ou com necessidade de ventilação mecânica (Nível de evidência A, grau de recomendação I).

8. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.
9. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
10. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

II – CRITÉRIOS

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

III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- C. Enquanto não estiver concluída a parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacto da presente Norma, os hospitais, ao abrigo do Despacho nº 17069/2011 do Secretário de Estado da Saúde, terão de monitorizar os seguintes indicadores de avaliação:
- i. Percentagem de RN com administração de surfactante pulmonar com idade gestacional ≤ 26 semanas
 - (i) Numerador: N.º de RN com administração de surfactante com idade gestacional ≤ 26 semanas
 - (ii) Denominador: N.º Total de RN com idade gestacional ≤ 26 semanas
 - ii. Percentagem de RN com SAM com administração de surfactante
 - (i) Numerador: RN com aspiração meconial com administração de surfactante
 - (ii) Denominador: N.º total de RN com aspiração meconial entubados e ventilados com IO > 15

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. O surfactante pulmonar consiste numa mistura complexa de fosfolípidos, lípidos neutros e proteínas que reduzem a tensão superficial na interface ar-líquido alveolar, prevenindo o colapso no final da expiração^[2-4]. Também desempenha funções de defesa na resposta inata do hospedeiro^[2,3]. É produzido por pneumócitos tipo II cuja diferenciação ocorre entre as 24 e 34 semanas de idade gestacional^[2]. Pela imaturidade inerente aos RN pré-termo, o défice de surfactante é um dos determinantes principais da Doença de Membranas Hialinas^[3,4]. Desde a sua aplicação na Neonatologia, como profilaxia ou como terapêutica, são vários os ensaios clínicos e metanálises que demonstram a sua eficácia na redução do risco de pneumotórax, redução do risco de enfisema pulmonar intersticial e redução da mortalidade, sem alteração das comorbilidades associadas à prematuridade (como displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intra e periventricular, enterocolite necrosante, infeções nosocomiais, retinopatia da prematuridade e persistência do canal arterial)^[1,5-7]. São definidas como profilaxia a administração de surfactante a um RN nos primeiros 30 minutos de vida e como terapêutica a administração seletiva de surfactante a RN com sinais progressivos de SDR^[9]. Neste documento, foi adotada como nomenclatura o Síndrome de Dificuldade Respiratória (SDR) por défice de surfactante pulmonar como sinónimo de Doença das Membranas Hialinas (DMH).
- B. O Consenso Europeu de SDR no RN pré-termo (2010)^[13] recomenda, com grau de recomendação A, a administração profilática de surfactante aos RN com IG inferior ou igual a 26 semanas. Relativamente à administração profilática de surfactante a RN pré-termo >26

semanas em risco de desenvolver SDR vs a terapêutica no RN em CPAP com sinais progressivos de SDR, existem várias considerações a tomar.

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

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

- C. Os vários ensaios clínicos e metanálises demonstram que a administração profilática de surfactante, ventilação e extubação em uma hora *versus* terapêutica seletiva tardia com ventilação mecânica e extubação com parâmetros ventilatórios mínimos, se associa a menor incidência de ventilação invasiva, pneumotórax ou enfisema intersticial e DBP^[10,11].
- D. Além da situação descrita de SDR, foi estudada a administração de surfactante pulmonar em doenças pulmonares que cursam com deficiência ou inativação de surfactante pulmonar. São, no RN, o síndrome de aspiração meconial, pneumonia, sepsis, hemorragia pulmonar e hérnia diafragmática congénita^[18-21]. A salientar, a hemorragia pulmonar como uma das possíveis complicações da administração de surfactante. No caso da hérnia diafragmática congénita não há evidência suficiente para recomendação de surfactante^[4]. As recomendações das Academias Americana e Canadiana de Pediatria^[1,8] admitem a administração terapêutica de surfactante a RN com insuficiência respiratória hipoxémica atribuível a défice de surfactante, sendo que a primeira inclui SAM, sepsis/pneumonia e hemorragia pulmonar e a segunda, com grau de recomendação A, nos casos de RN com SAM com necessidade de FiO₂>50% para SpO₂ alvo. Em conclusão, aos RN com insuficiência respiratória hipoxémica (IO superior a 15 ou FiO₂>50%), com SAM e em casos selecionados de pneumonia grave com hipertensão pulmonar, admite-se a administração de surfactante, sobretudo nas unidades que não têm acesso fácil a oxigenação por membrana extracorporal.
- E. Os surfactantes naturais, de origem bovina ou porcina, contêm fosfolípidos e proteínas B e C as quais, pelas suas propriedades hidrofóbicas, são importantes para a estabilização do surfactante e redução da tensão superficial do alvéolo^[2,3]. Os surfactantes sintéticos de primeira geração, como o colfosceril, apenas contêm lípidos (DPPC e PG), não contendo proteínas do surfactante^[4]. Os estudos e metanálises que compararam os efeitos destes dois tipos de surfactante concluem que são ambos eficazes no tratamento e prevenção de DHM no RN PT. Contudo, os surfactantes naturais resultam numa maior redução do risco de pneumotórax e mortalidade, com aumento marginal do risco de hemorragia intra e

periventricular (grau 1 e 2)^[3-6,22,23]. Assim, os surfactante naturais são escolhidos preferencialmente aos surfactantes sintéticos de primeira geração.

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

- F. Atualmente, a forma preferencial de administração de surfactante é endotraqueal, não estando disponíveis no momento formulações para administração em aerossol. Quanto à instilação de surfactante na nasofaringe antes do primeiro movimento respiratório no RN pré-termo em risco de SDR, não há evidência que suporte esta atitude na prática diária^[25]. Quanto ao uso de máscara laríngea, para RN com peso ao nascer acima de 1200g, os estudos atuais são insuficientes para uma recomendação baseada na evidência, apesar de ser reconhecido algum benefício na redução de necessidade de oxigénio^[26,27].
- G. Quanto ao número de doses de surfactante, a segunda e terceira doses poderão ser administradas, caso se verifique evidência contínua de dificuldade respiratória, necessidade persistente de oxigénio e ventilação mecânica^[13]. As doses subsequentes são administradas mais frequentemente entre as 4 a 6 horas após a primeira, com maior eficácia nas primeiras 12 horas de vida. Poderão, eventualmente, ser administradas até às 72 horas de vida. Não há evidência que justifique administração de mais do que 3 doses^[13,28].

V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. Hélder Rui dos Reis Ornelas (coordenação científica), Ana Leça, Helena Monteiro, Isabel Castelão (coordenação executiva), Andreia Abreu Barros, Carmen Carvalho, Cristina Resende José Luís Nunes, Margarida Rosal Gonçalves.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. Durante o período de discussão pública só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio, disponível no *site* desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.
- E. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas criada por Despacho n.º 12422/2011 de 20 de setembro e atualizado por Despacho n.º 7584/2012 de 1 de junho.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
CPAP	Pressão contínua positiva nas vias aéreas
DBP	Displasia broncopulmonar
DPPC	Dipalmitoilfosfatidilcolina
FiO ₂	Fração inspirada de oxigénio
IG	Idade gestacional
INSURE	Intubação, administração de surfactante e extubação
IO	Índice de oxigenação
PCA	Persistência de canal arterial
PG	Fosfatidilglicerol
RN	Recém-nascido
SAM	Síndrome de aspiração meconial
SpO ₂	Saturação periférica de oxigénio
SDR	Síndrome de dificuldade respiratória (do RN por défice de surfactante)
VNI	Ventilação não invasiva

BIBLIOGRAFIA / REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Dunn MS, Jefferies AL and the Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society. Recommendations for Neonatal Surfactant Therapy. *Paediatric Child Health* 2005; 10(2):109-164. Adenda Março 2012, <http://www.cps.ca/en/documents/position/neonatal-surfactant-therapy#addenduma> (atualizado a 1 de Março de 2012, consultado em 31 de Agosto de 2012).
- ² Nkadi P, Merrit A, Pillers DA. An Overview of surfactante in the Neonate: Genetics, Metabolism, and the Role os Surfactant inHealth and Disease. *Mol Genet Metab* 2009; 97(2):95-101.
- ³ Cheng-Hwa Ma C, Ma S. The Role of Surfactant in Respiratory Distress Syndrome. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2012;6:44-53.
- ⁴ Guttentag S, Foster C. Update in Surfactant Therapy. *Neoreviews* 2011;12:e625-34.
- ⁵ Soll R, Özek E. Prophylactic animal derived surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Syst Rev*. 2010(1):CD001079.
- ⁶ Soll R. Synthetic Surfactant for Respiratory Distress Syndrome in Preterm infants (Review). *Cochrane Database of Syst Rev*. 2009(1):CD 001149.
- ⁷ Soll R. Early versus Delayed Selective treatment for Neonatal Respiratory Distress Syndrome (Review). *Cochrane Database of Syst Rev*. 2009(1):CD001456.
- ⁸ Engle WA and the Committee on Fetus and newborn. Surfactant-Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *Pediatrics* 2008;121(2):419-432.
- ⁹ Bohlin K. RDS – CPAP or surfactante or both. *Acta Paediatr*. 2012;101(464):24-28.

- ¹⁰ Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief Ventilation vs. Selective surfactante and continued Mechanical Ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD:003063.
- ¹¹ Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol* (2007) 27, 422–27.
- ¹² Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, Agertoft L, Djernes B, Nathan E, Reinholdt J. Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Early Surfactant Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Newborns of less than 30 weeks' Gestation. *Pediatrics* 1999;103(2):E24.
- ¹³ Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday H. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2010 Update. *Neonatology* 2010;97:402-17.
- ¹⁴ SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362;21: 1970-79.
- ¹⁵ Sandri F, Plavka R, Simeoni U, CURPAP Study Group. The CURPAP study: an international randomized controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure in very preterm infants. *Neonatology*. 2008;94(1):60-2.
- ¹⁶ Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H, for the CURPAP Study Group. Prophylactic or Early Selective Surfactant Combined With nCPAP in Very Preterm Infants. *Pediatrics* 2010;125(6):e1402-09.
- ¹⁷ Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll J. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD000510.
- ¹⁸ El-Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for Meconium Aspiration Syndrome in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD002054.
- ¹⁹ Proença Fernandes E, Carvalho C, Silva A, Ferreira P, Alegria A, Lopes L, Areias MA. Otras indicaciones del Surfactante. *Anales Espanoles de Pediatria*. 2002;56(1):45-48.
- ²⁰ Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;7:CD005254.
- ²¹ Tan K, Lai NM, Sharma A. Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD008155.
- ²² Soll R, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(1):CD000144.
- ²³ Fox GF, Sothinathan U. The choice of surfactant for treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants: A review of the evidence. *Infant*. 2005;1(1):8-12.
- ²⁴ Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Vallis I Soler A, Wiswell TE, *et al*. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus proactant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005; 115: 1030-8.
- ²⁵ Abdel-Latif ME, Osborn DA. Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(3):CD008311.
- ²⁶ Abdel-Latif ME, Osborn DA. Laryngeal mask airway surfactant administration for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7) CD008309.

- ²⁷ Barbosa RF, Marcatto JO, Simões e Silva AC, Pereira e Silva, Y. Máscara Laríngea ProSeal™ como via de administração de Surfactante no Tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório em Recém Nascidos Pré-termo. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012;24(2)107-210.
- ²⁸ Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009(1): CD000141

Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão de Administração de Surfactante Pulmonar no Síndrome de Dificuldade Respiratória do Recém-nascido

Idealmente nas primeiras 2h vida

Idealmente 2-12h vida, até 72 h vida

