

RETRATAMENTO COM SURFACTANTE EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: PREDITORES DE RISCO E SUA INFLUÊNCIA NOS RESULTADOS NEONATAIS

Retreatment with surfactant in very low birth weight preterm infants: risk predictors and their influence on neonatal outcomes

Walusa Assad Gonçalves Ferri^{a,*} , Adriana Carnevale da Silva^a , Eliana Motta Fernandes Sacramento^a , Cristina Calixto^a , Davi Casale Aragon^a , Jamil Pedro de Siqueira Caldas^b 

RESUMO

Objetivo: Avaliar preditores clínicos e resultados associados à necessidade de retratamento com surfactante.

Métodos: Coorte retrospectiva com prematuros de muito baixo peso, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2015, em uso de terapia de reposição de surfactante. O surfactante utilizado foi beractante (100 mg/kg), repetido a cada seis horas se $FiO_2 \geq 0.40$. Foram analisados dois grupos: dose única de surfactante e mais de uma dose (retratamento). Foram avaliados preditores maternos e neonatais para retratamento e resultados neonatais.

Resultados: 605 pacientes (44,5%) receberam surfactante; 410 (67,8%) uma dose e 195 (32,2%) mais de uma dose: 163 (83,5%) duas doses e 32 (16,4%) três doses. Não foram encontrados fatores associados ao retratamento com surfactante. A displasia broncopulmonar (DBP) foi associada ao retratamento ($p < 0.01$). A presença de retratamento aumentou a chance de ocorrência de DBP em neonatos > 1000 g (RR 1,78; IC95% 1,30–2,45) e ≤ 1000 g (RR 1,33; IC95% 1,04–1,70), em recém-nascidos com idade gestacional < 28 semanas (RR 1,56; IC95% 1,12–2,18) e ≥ 28 semanas (RR 1,50; IC95% 1,17–1,92), naqueles com sepse precoce (RR 1,48; IC95% 1,20–1,81), e nos que não foram expostos ao corticoide antenatal (RR 1,62; IC95% 1,20–2,17).

Conclusões: Não encontramos fatores preditores associados à necessidade de retratamento. A necessidade de duas ou mais doses de surfactante está associada à displasia broncopulmonar.

Palavras-chave: Surfactante pulmonar; Retratamento; Fatores de risco; Recém-nascido prematuro; Displasia broncopulmonar.

ABSTRACT

Objective: To assess clinical predictors and outcomes associated to the need for surfactant retreatment in preterm infants.

Methods: Retrospective cohort study, including very low birth weight preterm infants from January 2006 to December 2015 who underwent surfactant replacement therapy. Beractant was used (100 mg/kg), repeated every six hours if $FiO_2 \geq 0.40$. The subjects were classified into two groups: single surfactant dose; and more than one dose (retreatment). We evaluated maternal and neonatal predictors for the need of retreatment and neonatal outcomes associated to retreatment.

Results: A total of 605 patients (44.5%) received surfactant; 410 (67.8%) one dose, and 195 (32.2%) more than one dose: 163 (83.5%) two doses and 32 (16.4%) three doses. We could not find clinical predictors for surfactant retreatment. Retreatment was associated to a greater chance of BPD in infants > 1000 g (RR 1.78; 95%CI 1.30–2.45) and ≤ 1000 g (RR 1.33; 95%CI 1.04–1.70), in infants with gestational age < 28 weeks (RR 1.56; 95%CI 1.12–2.18) and ≥ 28 weeks (RR 1.50; 95%CI 1.17–1.92), in neonates with early sepsis (RR 1.48; 95%CI 1.20–1.81), and in infants not exposed to antenatal corticosteroids (RR 1.62; 95%CI 1.20–2.17).

Conclusions: We could not find predictor factors associated to surfactant retreatment. The need for two or more doses of surfactant was significantly related to bronchopulmonary dysplasia.

Keywords: Pulmonary surfactant; Retreatment; Risk factors; Preterm infant; Bronchopulmonary dysplasia.

*Autor correspondente. E-mail: walusa@fmrp.usp.br (W.A. Gonçalves-Ferri).

^aUniversidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^bUniversidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Recebido em 10 de outubro de 2019; aprovado em 3 de março de 2020; disponível on-line em 11 de novembro de 2020.

INTRODUÇÃO

Os avanços nas estratégias de ventilação mecânica, nutrição e adaptação comportamental produziram um aumento significativo nas taxas de sobrevivência de prematuros e atualmente são de aproximadamente 11,3% nos EUA, o que aumentou as taxas de morbidade em prematuros, principalmente devido a aspectos respiratórios.^{1,2}

O tratamento com surfactante exógeno é atualmente o principal pilar do manejo da SDRA. Provou ser eficiente em condições clínicas e experimentais e pode aumentar os níveis de oxigênio no sangue e a complacência pulmonar poucos minutos após sua administração.³⁻⁵ O uso de surfactante reduz a mortalidade neonatal. Contudo, ainda hoje existem controvérsias quanto à administração e retratamento.⁶⁻⁹

Após a administração do surfactante, geralmente há uma melhora clínica inicial, que pode ser seguida, horas depois, pela deterioração da função pulmonar, exigindo retratamento.^{10,11} O retratamento é recomendado de acordo com a gravidade da insuficiência respiratória e atualmente é recomendado quando há necessidade de uma fração de oxigênio inspirado (*fraction of inspired oxygen* — FiO_2) de mais de 0,40 para pacientes com mais de 26 semanas, e acima de 0,30 para pacientes com menos de 26 semanas para obter oxigenação adequada.¹²

O retratamento geralmente é necessário para pacientes que apresentam maior consumo de surfactante relacionado a uma condição pulmonar mais grave, como aqueles com menor peso ao nascer, uma condição radiológica mais grave e aqueles com meia-vida mais curta da fosfatidilcolina desaturada (*desaturated-phosphatidylcholine* — DSPC).¹³ No entanto, a literatura não descreve bem as associações com a necessidade de retratamento e os desfechos.^{13,14} Alguns estudos descreveram uma diminuição na displasia broncopulmonar e nas taxas de mortalidade em ocasiões em que também houve uma diminuição no retratamento, mas não descreveram medidas de associação entre tais ocorrências.⁶⁻⁸ O conhecimento de variáveis associadas à necessidade de retratamento de surfactante pode ajudar o médico no tratamento respiratório neonatal.

Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar os preditores associados à necessidade de retratamento de surfactante, bem como seus efeitos nos desfechos clínicos em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (RNMBP) durante a internação.

MÉTODO

Este estudo de coorte é uma análise retrospectiva de dados coletados prospectivamente, usando o banco de dados do hospital. Todos os prematuros de muito baixo peso ao nascer (RNMBP) registrados no banco de dados entre janeiro de 2006 e dezembro de 2015 foram incluídos neste estudo. Excluímos todos os pacientes com malformações congênitas importantes e óbito na sala de parto. Para avaliar a displasia broncopulmonar, também foram

excluídos aqueles que morreram antes das 36 semanas de idade pós-menstrual. Os pacientes foram divididos em dois grupos para comparação. O primeiro grupo consistiu daqueles que receberam apenas uma dose de surfactante. O segundo foi o grupo de retratamento, com neonatos que receberam duas ou mais doses de surfactante. As variáveis maternas e neonatais foram avaliadas para determinar os preditores clínicos de retratamento de surfactante e analisar o efeito do retratamento nos resultados neonatais (displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar, hemorragia peri-intra-ventricular grave, pneumotórax e óbito hospitalar).

A primeira dose de surfactante foi administrada quando os pacientes necessitaram de FiO_2 igual ou superior a 0,40 para obter a saturação alvo de oxigênio entre 90–94%. Uma ou duas doses adicionais foram administradas a cada seis horas se o FiO_2 permanesse igual ou acima de 0,40 para manter a saturação de oxigênio nas metas estabelecidas pela unidade (92–94%). Todos os lactentes receberam 100 mg/kg de bovino (Beractant - Survanta® –AbbVie Inc. EUA) — tanto para a primeira administração quanto para as doses de retratamento. Não houve tratamento profilático com surfactante. A administração de surfactante foi realizada em bolus, por cânula orotraqueal.

O protocolo de ventilação mecânica foi semelhante ao longo do período e foi utilizado o modo ventilatório com pressão limitada e com ciclo de tempo. Os respiradores utilizados nos primeiros anos da série eram predominantemente equipamentos não sincronizados e, nos anos seguintes, respiradores sincronizados com um volume alvo de 6 mL/kg. Os protocolos clínicos na sala de parto seguiram as diretrizes do Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria. O CPAP na sala de parto tem sido utilizado desde 2010.

As variáveis maternas analisadas foram hipertensão arterial e uso pré-natal de esteroides, definido como a administração pré-natal de pelo menos uma dose de betametasona e/ou dexametasona à mãe durante a gravidez, e a qualquer momento antes do parto. As variáveis neonatais incluíram peso ao nascer, idade gestacional (a melhor estimativa entre amenorréia e aquela determinada com ecografia precoce ou o novo escore de Ballard), sexo, necessidade de ressuscitação na sala de parto (definida pela necessidade de pressão positiva nas vias aéreas por máscara e/ou tubo endotraqueal), temperatura na admissão na unidade neonatal, escore SNAPPE II (<20 e ≥20), tempo após o nascimento na administração de surfactante e sepse clínica precoce ou tardia (episódios comprovados pela cultura de sangue ou sepse neonatal presumida, definida por critérios hematológicos, associados à piora dos parâmetros clínicos e ao uso de antibióticos por mais de 72 horas).

Os desfechos neonatais avaliados foram hemorragia pulmonar, hemorragia peri-intra-ventricular diagnosticada por ultrassonografia do crânio, classificada de acordo com Papille et al.,¹⁵ enterocolite necrosante em estádios Bell II ou III,¹⁶ pneumotórax, displasia

broncopolmonar (definida por a necessidade de uso de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida),¹⁷ e óbito. Os tempos de ventilação mecânica e hospitalização também foram avaliados.

Utilizamos o teste do qui-quadrado para as comparações dos níveis das variáveis categóricas e o teste t de Student ou ANOVA para as comparações das médias das variáveis contínuas. Para quantificar as associações entre o uso de surfactantes e possíveis preditores, ajustamos modelos de regressão log-binomial simples. Para associar os resultados neonatais à necessidade de retratamento do surfactante (composto separadamente com peso ao nascer, idade gestacional, sepse precoce e esteroides pré-natais), ajustamos modelos de regressão log-binomial simples e múltiplos, considerando hipertensão materna, sepse precoce e tipo de parto como covariáveis para retratamento do peso ao nascer/surfactante; SNAPPEII, hipertensão materna, sepse precoce e tipo de parto para retratamento de IG/surfactante e esteroides pré-natais/retratamento de surfactante; SNAPPEII, hipertensão materna e tipo de parto para retratamento de sepse/surfactante. Para a avaliação das variáveis ventilação mecânica e tempo de internação, geramos gráficos de Kaplan-Meier e comparamos as curvas com o teste de Wilcoxon. Na análise de preditores e resultados, o nível de significância foi estabelecido em 5% e o software utilizado foi o SAS 9.4. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, protocolo nº 1.018.827, de 09/04/2015.

RESULTADOS

Foram admitidos 1.481 RNMBP (93,2% nascidos vivos) na instituição entre janeiro de 2006 e dezembro de 2015. Foram excluídos 90 pacientes que morreram na sala de parto, 32 pacientes que apresentaram malformações significativas e 210 pacientes que morreram antes das 36 semanas de vida (apenas para avaliar a displasia broncopulmonar). Assim, havia 1.359 pacientes elegíveis para avaliação do retratamento. Do total, 754 (55,5%) não necessitaram de surfactante e 605 (44,5%) receberam pelo menos uma dose de surfactante; ou seja, 410 (67,8%) receberam apenas uma dose e 195 (32,2%) necessitaram de doses adicionais — 163 (83,5%) receberam duas doses e 32 (16,4%) receberam três doses. A idade média para a primeira administração da dose de surfactante foi de 5 horas e 30 minutos de vida. Não foi observada uma diferença entre os recém-nascidos que receberam doses únicas ou múltiplas (retratamento), tanto no peso ao nascer ($911 \pm 300 \times 953 \pm 300$ g; $p=0,11$) quanto na idade gestacional ($27,5 \pm 2,6 \times 28,0 \pm 2,6$ semanas; $p=0,07$).

Para melhor caracterização dos preditores de retratamento do surfactante, avaliamos o peso ao nascer, idade gestacional, hipertensão materna, esteroides pré-natais, sexo e reanimação na sala de parto e a temperatura da UTIN na hora de admissão. Essas variáveis não foram associadas à necessidade de retratamento (Tabela 1).

Em relação aos desfechos clínicos durante a internação, verificamos que a necessidade de retratamento esteve significativamente associada à ocorrência de displasia broncopulmonar ($p<0,01$). Outras variáveis, como hemorragia pulmonar

Tabela 1 Preditores clínicos para a necessidade de retratamento com surfactante em prematuros de muito baixo peso.

	Surfactante		RR (IC95%)
	2 ou mais	1 dose	
Peso ao nascer			
≤1000g	127 (34,7)	239 (65,3)	1,21 (0,9–1,63)
>1000g	68 (28,5)	171 (71,6)	referência
Idade Gestacional			
<28 semanas	96 (35,6)	174 (64,4)	1,2 (0,95–1,51)
≥28 semanas	99 (29,6)	235 (70,4)	referência
Hipertensão materna			
No	123 (30,2)	284 (69,8)	referência
Yes	69 (36,9)	118 (63,1)	1,22 (0,96–1,55)
Esteroides pré-natais			
Não	94 (31,9)	201 (68,1)	referência
Sim	97 (32,2)	204 (67,8)	1,01 (0,8–1,28)
Sexo			
Masculino	107 (33,7)	211 (66,4)	1,10 (0,86–1,38)
Feminino	88 (30,7)	199 (69,3)	referência
Reanimação ao nascer			
Não	7 (25,0)	21 (75,0)	referência
Sim	184 (32,6)	381 (67,4)	1,30 (0,68–2,50)
Temperatura na admissão na UTIN			
≤35.9	73 (31,3)	160 (68,7)	1,28 (0,84–1,97)
36 a 36.4	25 (30,9)	56 (69,1)	1,26 (0,77–2,09)
36,5 a 37,5	20 (24,4)	62 (75,6)	referência
>37.5	3 (50,0)	3 (50,0)	2,05 (0,85–4,97)
SNAPPE II			
<20	52 (31,5)	113 (68,5)	referência
≥20	142 (33,1)	287 (66,9)	1,05 (0,80–1,37)
Tempo de vida em 1ª dose			
≤3h	105 (35,4)	192 (64,7)	1,21 (0,96–1,53)
>3h	90 (29,2)	218 (70,8)	referência
Sepse precoce			
Não	17 (29,3)	41 (70,7)	referência
Sim	168 (34,2)	323 (65,8)	1,17 (0,77–1,77)

n (%); RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; UTIN: Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal; SNAPPE-II: *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II*.

($p=0,53$), hemorragia intraventricular grau 3–4 ($p=0,71$), enterocolite necrosante ($p=0,24$), pneumotórax ($p=0,76$) e óbito ($p=0,10$) não foram relacionados ao retratamento de surfactante (Tabela 2).

Encontramos uma associação positiva entre a necessidade de retratamento de surfactante e o desenvolvimento de displasia broncopulmonar. A Tabela 3 apresenta os resultados da regressão log-binominal com o objetivo de verificar a relação entre displasia

Tabela 2 Resultados clínicos de acordo com o número de doses de surfactante em prematuros de muito baixo peso.

Resultados clínicos	Surfactante			valor-p
	1 dose (N=410)	2 doses (N=163)	3 doses (N=32)	
Hemorragia pulmonar	85 (20,3%)	37 (22,6%)	6 (18,7%)	0,53
HPIV 3 - 4	62 (15,1%)	28 (17,1%)	6 (18,7%)	0,71
Enterocolite necrosante	37 (9,0%)	11 (6,7%)	5 (15,6%)	0,24
Pneumotorax	73 (17,8%)	33 (20,2%)	5 (15,6%)	0,76
DBP	116 (28,3%)	57 (34,9%)	18 (56,2%)	<0,01
Óbito	142 (34,6%)	70 (42,9%)	11 (34,3%)	0,10

DBP: displasia broncopulmonar; HPIV: Hemorragia Peri-Intraventricular graus 3 ou 4.

Tabela 3 Modelo de regressão log-binominal que associa retratamento, características clínicas maternas e neonatas com a necessidade de oxigênio às 36 semanas de idade corrigida.

	Desfecho: oxigênio com 36 semanas de idade corrigida		RR ajustado (IC95%)
	Sim	Não	
Peso ao nascer ≤1000 g/surfactante			
1 dose (n=120)	63 (52,5)	57 (47,5)	referência
2 doses (n=58)	39 (67,2)	19 (32,8)	1,33 (1,04–1,70)
Peso ao nascer >1000 g/surfactante			
1 dose (n=152)	50 (32,9)	102 (67,1)	referência
2 doses (n=57)	36 (63,2)	21 (36,8)	1,78 (1,30–2,45)
Idade gestacional <28 semanas/surfactante			
1 dose (n=72)	33 (45,8)	39 (54,2)	referência
2 doses (n=32)	23 (71,9)	9 (28,1)	1,56 (1,12–2,18)
Idade gestacional ≥28 semanas/surfactante			
1 dose (n=199)	80 (40,2)	119 (59,8)	referência
2 doses (n=83)	52 (62,7)	31 (37,4)	1,50 (1,17–1,92)
Sepse - SIM/surfactante			
1 dose (n=221)	100 (45,3)	121 (54,8)	referência
2 doses (n=107)	70 (65,4)	37 (34,6)	1,48 (1,20–1,81)
Esteroides pré-natais - NÃO/surfactante			
1 dose (n=117)	49 (41,9)	68 (58,1)	referência
2 doses (n=52)	35 (67,3)	17 (32,7)	1,62 (1,20–2,17)
Esteroides pré-natais - SIM/surfactante			
1 dose (n=152)	63 (41,5)	89 (58,6)	referência
2 doses (n=60)	38 (63,3)	22 (36,7)	1,42 (1,08–1,86)

RR ajustado: risco relativo ajustado considerando hipertensão materna, sepse precoce e tipo de parto como covariáveis para o peso ao nascer; SNAPPEII, hipertensão materna, sepse precoce e tipo de parto para IG e esteroides pré-natais; SNAPPEII, hipertensão materna e tipo de parto por sepse; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

broncopolmonar e retratamento para pacientes com variáveis que podem estar relacionadas ao desenvolvimento da doença.

Quando o risco de DPB foi analisado em relação a doses únicas ou múltiplas de surfactante ajustadas a algumas variáveis maternas ou neonatais, o retratamento foi associado a uma maior chance de DBP em lactentes >1000 g (RR 1,78; IC95% 1,30–2,45) e ≤1000 g (RR 1,33; IC95% 1,04–1,70), em lactentes com idade gestacional <28 semanas (RR 1,56; IC95% 1,12–2,18) e ≥28 semanas (RR 1,50; IC95% 1,17–1,92), em neonatos com sepse precoce (RR 1,48; IC95% 1,20–1,81) e em lactentes não expostos a corticosteroides pré-natais (RR 1,62; IC95% 1,20–2,17).

Não observamos associação estatisticamente significativa entre a necessidade de retratamento do surfactante e a duração da ventilação mecânica ($p=0,06$) ou com o tempo de internação hospitalar ($p=0,73$).

DISCUSSÃO

A terapia de reposição de surfactante é uma estratégia essencial para o tratamento da síndrome do desconforto respiratório em prematuros. No entanto, persistem algumas dúvidas em relação a esse tratamento, por exemplo, quem são os candidatos ao retratamento e qual é o impacto da necessidade de retratamento na evolução do paciente.

Não identificamos preditores para retratamento de surfactante. Cogo et al. demonstraram que quanto menor o peso ao nascer, maior a chance de necessidade de retratamento. Eles também encontraram outros preditores de retratamento de surfactante, como pior escore radiológico (grau 3 e 4 *versus* 1 e 2 — OR 4,0; IC95% 1,2–14,3), dose inicial de surfactante (100 mg/kg *versus* 200 mg/kg — OR 7,3; IC95% 1,8–30,1) e estratégia de ventilação (ventilação mecânica convencional *versus* ventilação oscilatória de alta frequência — OR 9,4; IC95% 1,6–50,0).¹³ Em nosso estudo, devido ao seu desenho retrospectivo, não foi possível recuperar dados sobre o escore de gravidade radiológica e as estratégias de ventilação.

Não encontramos associação entre a necessidade de retratamento e outros desfechos, como hemorragia peri-intraventricular de graus 3 e 4, enterocolite necrosante e morte. Também não houve associação com tempo de internação ($p=0,06$) e dias de ventilação mecânica ($w=0,76$). Kattwinkel et al.¹⁸ e Cogo et al.¹⁹ também não observaram associação de retratamento com esses desfechos.^{18,19}

Nosso estudo mostrou que a necessidade de retratamento estava associada à DBP, e não há maior risco de pneumotórax, hemorragia pulmonar, HIV grave, enterocolite necrosante e óbito no grupo de retratamento. Uma revisão realizada pela Cochrane em 2009 mostrou que a administração de múltiplas doses de surfactante resultou em menor risco de pneumotórax e morte. No entanto, ao contrário do nosso estudo, na maioria dos estudos avaliados na revisão de Cochrane, as doses adicionais de surfactante foram indicadas com FiO_2 abaixo de 0,3, e os pacientes

incluídos eram mais maduros e menos expostos a esteroides pré-natais.¹⁴ Dunn et al. avaliaram o efeito de uma dose única em comparação com doses múltiplas de surfactante em neonatos com 30–36 semanas de idade gestacional e desconforto respiratória leve e moderada. Eles descobriram uma melhor troca gasosa, mas nenhuma diferença significativa nas taxas de displasia broncopulmonar e no óbito, usando surfactante bovino. No entanto, o critério utilizado para o retratamento foi um aumento de FiO_2 de apenas 0,1 após a dose inicial.²⁰ No entanto, os estudos apresentados acima são mais antigos, com menos uso de esteroides pré-natais e pacientes mais maduros.^{14,20}

Estudos semelhantes mostram taxas mais altas de retratamento, aproximadamente de 48,9 a 62,5%, usando 100 mg/kg como dose inicial. No entanto, as recomendações de surfactantes foram diferentes: Speer et al. e Ramanathan et al. usaram $FiO_2 \geq 0,3$ como uma indicação de recomendação de retratamento. Em nosso estudo, usamos $FiO_2 \geq 0,4$ para indicação, o que pode explicar uma taxa de retratamento ligeiramente mais baixa.^{7,8}

Em nossa amostra, a necessidade de retratamento foi considerada um evento indesejável, pois encontramos associação com displasia broncopulmonar, mesmo após ajuste para idade gestacional e SNAPPE II. Quando avaliamos a associação entre o número de doses de surfactante, o desenvolvimento de displasia broncopulmonar e as características clínicas relacionadas ao mau prognóstico pulmonar, pacientes sépticos e aqueles que não foram expostos ao esteroide pré-natal e necessitaram de retratamento, mostraram um aumento significativo no risco de desenvolver displasia broncopulmonar, com risco relativo ajustado de 1,48 (IC95% 1,20–1,81) e 1,62 (IC95% 1,20–2,17), respectivamente. Curiosamente, no presente estudo, os prematuros com peso ao nascer >1000 g apresentaram maior risco relativo de DBP. Esse achado é possivelmente atribuído à presença de doença pulmonar mais grave em recém-nascidos maiores e, conseqüentemente, mais chances de desenvolver displasia. No entanto, devido à natureza retrospectiva de nosso estudo, não foi possível identificar a gravidade da doença pulmonar.

Existem algumas possibilidades de interpretação quanto à associação encontrada neste estudo entre a necessidade de retratamento e displasia broncopulmonar. As doses repetidas de surfactante provavelmente não foram o fator responsável pela DBP, pois já foi demonstrado na literatura que não há associação entre doses múltiplas de surfactante e desfechos adversos.¹⁴ Uma dose inicial insuficiente de reposição e o tipo de surfactante utilizado foram uma possível explicação para uma associação entre o retratamento do surfactante e a DBP. Uma análise meta recente da Cochrane avaliou três estudos de tratamento em que comparou preparações de surfactantes bovino a suíno e mostrou um aumento significativo no risco de morte ou necessidade de oxigênio às 36 semanas de idade pós-menstrual (RR 1,30 típico, IC95% 1,04–1,64) quando o produto bovino foi utilizado

(448 crianças; evidência de qualidade moderada).⁶ A administração tardia em nosso estudo (mais de 5 horas) é outro ponto importante de discussão. Embora haja uma forte recomendação para o uso de surfactante antes de duas horas de vida, o desenho pragmático do nosso estudo não diferenciou se o atraso no tratamento ocorreu porque o bebê não preencheu os critérios de administração do medicamento ou se havia outra causa para este evento. Outros autores demonstraram uma diminuição na frequência da DBP com a administração de doses mais altas, diferentes tipos de surfactantes (surfactante porcino) e administração precoce da reposição de surfactantes.^{7,8,13,19,21-23} Além disso, em outros estudos na literatura, usando FiO_2 mais amplo para indicar retratamento de surfactante, como o uso de $FiO_2 < 0,3$ e resgate precoce, múltiplos doses de surfactante não foram associadas a desfechos adversos.^{7,8,13,19,21-23}

Portanto, consideramos que o valor de $FiO_2 > 0,4$ para indicar o retratamento de pacientes com menos de 26 semanas pode ter favorecido a associação com displasia broncopulmonar. Lim et al. demonstraram que o uso de surfactante com $FiO_2 > 0,3$ em 25-neonatos com 28 semanas de idade gestacional está relacionado a piores desfechos (displasia broncopulmonar, morte, enterocolite necrosante e outras morbidades) e à mais recente diretriz de consenso europeu sobre o manejo da síndrome do desconforto respiratório sugere a administração de surfactante quando $FiO_2 > 0,3$ é necessário em todas as idades gestacionais.^{23,24}

Uma limitação importante deste estudo é o fato de não ter sido possível relatar detalhes sobre a ventilação mecânica em cada paciente; no entanto, no hospital avaliado, todos os pacientes foram ventilados no modo de pressão limitada e o tempo foi percorrido durante o período do estudo. A duração da ventilação mecânica foi semelhante ($p=0,06$) entre os prematuros que receberam tratamentos com surfactante único ou múltiplo. O CPAP nas salas de parto foi introduzido em 2010 e foi por isso que não pudemos avaliar essa importante intervenção ventilatória e suas implicações nos resultados respiratórios em RNMBP lactantes. Além disso, a gravidade da doença pulmonar não foi descrita. Considerando que o presente estudo é uma coorte pragmática, as variáveis não coletadas no momento não podem ser adequadamente avaliadas. No entanto, apesar dessas limitações, o estudo apresenta aspectos translacionais importantes para as unidades neonatais, uma vez que a terapia de reposição de surfactante é uma estratégia terapêutica essencial nas unidades neonatais.^{25,26}

Em conclusão, não identificamos fatores preditores para o retratamento de surfactante. Verificou-se que o retratamento está associado à displasia broncopulmonar.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015;120:1337-51. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705>
2. Fehlmann E, Tapia JL, Fernández R, Bancalari A, Fabres J, D'Aprémont I, et al. Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108:393-400.
3. Frerking I, Günther A, Seeger W, Pison U. Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options. *Intensive Care Med*. 2001;27:1699-717. <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1121-5>
4. Morley CJ. Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77:F70-4. <https://doi.org/10.1136/fn.77.1.f70>
5. Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Bréart G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics*. 1997;100:E4. <https://doi.org/10.1542/peds.100.1.e4>
6. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD010249. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010249.pub2>
7. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K; North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2004;21:109-19. <https://doi.org/10.1055/s-2004-823779>
8. Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkötter E, Roll C, Hanssler L, et al. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72:F8-13. <https://doi.org/10.1136/fn.72.1.f8>
9. Mussavi M, Mirnia K, Asadollahi K. Comparison of the efficacy of three natural surfactants (Curosurf, Survanta, and Alveofact) in the treatment of respiratory distress syndrome among neonates: a randomized controlled trial. *Iran J Pediatr*. 2016;26:e5743. <https://doi.org/10.5812/ijp.5743>

10. Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133:156-63. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443>
11. Sahni R, Schiaratura M, Polin RA. Strategies for the prevention of continuous positive airway pressure failure. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21:196-203. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.02.008>
12. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2016 update. *Neonatology*. 2017;111:107-25. <https://doi.org/10.1159/000448985>
13. Cogo PE, Facco M, Simonato M, Luca D, Terlizi F, Rizzotti U, et al. Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2011;37:510-7. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2091-2>
14. Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD000141. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000141.pub2>
15. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92:529-34. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80282-0)
16. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:179-201. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)34975-6)
17. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116:1353-60. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0249>
18. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Glick C, Brown D, Lopez S, et al. High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2000;106:282-8. <https://doi.org/10.1542/peds.106.2.282>
19. Cogo PE, Facco M, Simonato M, Verlato G, Rondina C, Baritussio A, et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2009;124:e950-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0126>
20. Dunn MS, Shennan AT, Possmayer F. Single-versus multiple-dose surfactant replacement therapy in neonates of 30 to 36 weeks' gestation with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1990;86:564-71.
21. Saugstad OD, Halliday HL, Robertson B, Speer CP. Replacement therapy with porcine natural surfactant-current status and future challenges: report from the 8th international workshop on surfactant replacement, Oslo, May 20-22, 1993. *Biol Neonate*. 1993;64:269-78. <https://doi.org/10.1159/000243999>
22. Vento M, Curstedt T, Halliday HL, Hallman M, Saugstad OD, Speer CP. More about surfactant, oxygen, caffeine and chronic lung disease. *Neonatology*. 2014;105:320-2. <https://doi.org/10.1159/000360653>
23. Lim K, Wheeler KI, Gale TJ, Jackson HD, Kihlstrand JF, Sand C, et al. Oxygen saturation targeting in preterm infants receiving continuous positive airway pressure. *J Pediatr*. 2014;164:730-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.072>
24. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update. *Neonatology*. 2019;115:432-50. <https://doi.org/10.1159/000499361>
25. Boix H, Rite S, Arruza L, Fernandez C, Serrano I, Baquedano I, et al. Underdosing of surfactant for preterm babies with respiratory distress syndrome in clinical practice: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol*. 2019;36:943-8. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675645>
26. Jobe AH. What is BPD in 2012 and what will BPD become? *Early Hum Dev*. 2012;88 (Suppl 2):S27-8. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(12\)70009-9](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(12)70009-9)