

TRATAMENTO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO NEONATAL: SURFACTANTE VS. CPAP

TREATMENT OF NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: SURFACTANT VS. CPAP

Lais Tamy Konno¹; Maria Carolina Martins da Conceição²; Leonardo Ditadi Vieira³; Natália Costa Medeiros da Silva⁴; Sara Raissa Silva Sylestrino⁵; Marcos Danilo Rojas Medina⁶

Graduanda em Medicina, Universidade Municipal de São Caetano do Sul | ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2929-9572> | E-mail: laiskonno@gmail.com ¹

Graduanda em Medicina, Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT) | ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8822-1517> | E-mail: carolinamartinsc26@gmail.com ²

Graduando em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande (FURG) | ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8380-0056> | E-mail: leoditadi@outlook.com ³

Graduanda em Medicina, Universidade do Estado do Amazonas (UEA) | ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0432-4228> | E-mail: nataliacosta.msilva@gmail.com ⁴

Graduanda em Enfermagem, Universidade do Estado do Amazonas (UEA) | ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1311-4515> | E-mail: srss.enf24@uea.edu.br ⁵

Graduando em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande (FURG) | ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6581-0142> | E-mail: rojasmarcosdanilo@gmail.com ⁶

Resumo

A síndrome do desconforto respiratório neonatal (SDRN) é uma importante causa de morbidade em recém-nascidos prematuros. Este estudo objetivou analisar comparativamente os desfechos do CPAP isolado, do CPAP associado ao surfactante e das técnicas menos invasivas de administração do surfactante no tratamento da SDRN. Realizou-se revisão sistemática, orientada pelo PRISMA 2020, com buscas nas bases PubMed e Scopus e inclusão de ensaios clínicos publicados entre 2015 e 2025, em português e inglês. Dos 1.313 registros identificados, nove estudos foram incluídos na síntese qualitativa. Os ensaios avaliaram CPAP, NCPAP, DUOPAP, INSURE, LISA, MIST, SNIPPV, surfactante nebulizado e administração guiada por ultrassonografia pulmonar. Parte dos estudos mostrou redução da necessidade ou do tempo de ventilação invasiva, da exposição ao oxigênio e da incidência de displasia broncopulmonar com estratégias que preservam a respiração espontânea. Contudo, alguns desfechos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, e a heterogeneidade clínica e metodológica limita conclusões de superioridade universal. As evidências sugerem benefício potencial da associação entre suporte não invasivo e surfactante, especialmente por técnicas menos invasivas, mas a interpretação definitiva depende da avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência.

Palavras-chave: Recém-Nascido; Síndrome do Desconforto Respiratório do Recém-Nascido; Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas; Surfactantes Pulmonares; Terapêutica.

Abstract

Neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) is an important cause of morbidity in preterm newborns. This study aimed to compare outcomes associated with CPAP alone, CPAP combined with surfactant, and less-invasive surfactant administration techniques for NRDS. A systematic review was conducted in accordance with PRISMA 2020, with searches in PubMed and Scopus and inclusion of clinical trials published from 2015 to 2025 in English or Portuguese. Of 1,313 records identified, nine studies were included in the qualitative synthesis. The trials assessed CPAP, NCPAP, DUOPAP, INSURE, LISA, MIST, SNIPPV, nebulized surfactant, and lung-ultrasound-guided surfactant administration. Some studies reported reductions in the need for or duration of invasive ventilation, oxygen exposure, and bronchopulmonary dysplasia with strategies that preserve spontaneous breathing. However, several outcomes were not statistically significant, and clinical and methodological heterogeneity limits conclusions of universal superiority. The evidence suggests a potential benefit of combining non-invasive respiratory support with surfactant, particularly through less-invasive techniques, but definitive interpretation requires formal risk-of-bias and certainty-of-evidence assessments.

Keywords: Newborn; Respiratory Distress Syndrome, Newborn; Continuous Positive Airway Pressure; Pulmonary Surfactants; Therapeutics.

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório neonatal (SDRN) decorre principalmente da imaturidade pulmonar e da deficiência de surfactante, com frequência e gravidade inversamente relacionadas à idade gestacional. O quadro costuma manifestar-se logo após o nascimento, sobretudo em prematuros, e permanece causa relevante de insuficiência respiratória neonatal (Sweet *et al.*, 2023).

O surfactante, sintetizado principalmente pelos pneumócitos tipo II, é formado por lipídios e proteínas que reduzem a tensão superficial alveolar e contribuem para a estabilidade pulmonar ao final da expiração. Sua deficiência compromete a complacência e a capacidade residual funcional, produzindo desequilíbrio ventilação-perfusão, hipoxemia e hipercapnia (Van Kaam *et al.*, 2023).

O manejo contemporâneo da SDRN combina prevenção antenatal, suporte respiratório não invasivo, uso criterioso de oxigênio e administração seletiva de surfactante. Estratégias que evitam ventilação invasiva prolongada têm sido priorizadas para reduzir lesão pulmonar associada ao tratamento (Dargaville *et al.*, 2021; Sweet *et al.*, 2023).

Entre os desfechos associados à prematuridade e à SDRN estão pneumotórax, hemorragia intraventricular, persistência do canal arterial, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade e displasia broncopulmonar. A displasia broncopulmonar é multifatorial; menor idade gestacional, inflamação, ventilação mecânica e exposição prolongada ao oxigênio integram seu conjunto de fatores de risco, não sendo adequado atribuí-la exclusivamente ao tratamento da SDRN (Dargaville *et al.*, 2021; Sweet *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços, permanecem dúvidas quanto ao momento ideal para administração do surfactante, aos critérios de falha do CPAP e à técnica de administração mais apropriada. As recomendações atuais favorecem suporte não invasivo desde o nascimento e surfactante precoce quando há evidência de piora respiratória, preferencialmente por métodos menos invasivos em recém-nascidos que respiram espontaneamente (Sweet *et al.*, 2023).

Diante desse contexto, o objetivo deste estudo foi comparar a eficácia e a segurança do CPAP isolado, do CPAP associado ao surfactante e das diferentes técnicas de administração do surfactante no tratamento da SDRN, com base em ensaios clínicos publicados entre 2015 e 2025.

METODOLOGIA

Trata-se de revisão sistemática de intervenções, reportada conforme as recomendações do PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021). A revisão buscou identificar estudos que comparassem modalidades de suporte não invasivo e estratégias de administração de surfactante em recém-nascidos com SDRN.

As buscas foram realizadas nas bases PubMed e Scopus, utilizando a combinação: ("Respiratory Distress Syndrome, Newborn" OR "Neonatal Respiratory Distress Syndrome") AND ("Pulmonary Surfactants" OR surfactant) AND ("Continuous Positive Airway Pressure" OR CPAP). A data da última busca o dia 05 de março de 2025.

A pergunta de pesquisa foi estruturada conforme o acrônimo PICO, sendo definida como população (P) recém-nascidos prematuros diagnosticados com SDRN; intervenção (I) uso de surfactante exógeno associado ao suporte respiratório não invasivo, incluindo estratégias como INSURE (Intubação, Surfactante e Extubação), LISA (Less Invasive Surfactant Administration), MIST (Minimally Invasive Surfactant Therapy) e demais técnicas combinadas; comparação (C) suporte respiratório não invasivo isolado, principalmente pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP); e desfechos (O) necessidade de ventilação mecânica invasiva, falha terapêutica, duração do suporte respiratório, necessidade de doses adicionais de surfactante, mortalidade, complicações neonatais e tempo de internação hospitalar. O protocolo da revisão não foi registrado previamente na plataforma PROSPERO, uma vez que o

registro não foi realizado antes do início da etapa de seleção dos estudos, sendo essa ausência considerada como limitação metodológica da revisão.

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados e não randomizados, publicados entre 2015 e 2025, em português ou inglês, que avaliaram surfactante, CPAP ou técnicas combinadas no tratamento da SDRN. Foram excluídos registros duplicados, estudos sem população neonatal com SDRN, trabalhos sem comparação terapêutica pertinente e estudos que não atendessem aos critérios metodológicos previamente definidos.

Segundo os dados apresentados pelos autores, 1.313 registros foram identificados, sendo 781 na Scopus e 532 no PubMed. Após aplicação dos filtros e triagem, 271 registros permaneceram elegíveis para leitura de títulos e resumos; 225 foram excluídos nessa etapa e 46 seguiram para leitura integral. Após a exclusão de 37 textos completos, nove estudos foram incluídos na síntese qualitativa. Os dados foram extraídos para uma tabela contendo autoria, população, delineamento e intervenção.

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, responsáveis pela triagem dos títulos e resumos, avaliação dos textos completos, extração dos dados e resolução das discordâncias. O gerenciamento das referências e a triagem dos estudos foram realizados utilizando a plataforma Rayyan, enquanto a extração e organização das informações foram conduzidas por meio do Microsoft Excel. As divergências entre os revisores foram solucionadas por consenso entre os avaliadores. Foram extraídos dados referentes ao autor, ano de publicação, delineamento do estudo, tamanho amostral, idade gestacional dos participantes, características da população, intervenção avaliada, grupo comparador, desfechos clínicos e principais resultados encontrados.

A avaliação do risco de viés foi realizada conforme o delineamento metodológico de cada estudo. Para os ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), enquanto os estudos não randomizados foram avaliados pela ferramenta Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). Entre os estudos randomizados, Rodriguez-Fanjul *et al.* (2020) apresentou baixo risco de viés, com adequada geração da sequência aleatória e definição dos desfechos, embora com limitação relacionada à ausência de cegamento dos profissionais. Malakian *et al.* (2021) apresentou algumas preocupações, principalmente devido à impossibilidade de mascaramento da intervenção e possíveis influências na avaliação clínica. Boskabadi *et al.* (2024) apresentou baixo risco de viés, com método adequado de randomização e alocação dos participantes. Nakhshab *et al.* (2015) apresentou algumas preocupações relacionadas à ausência de cegamento e possibilidade de influência na condução clínica. Minocchieri *et al.* (2019) também apresentou algumas preocupações, principalmente relacionadas ao cegamento limitado e à natureza dos desfechos avaliados.

Nos estudos não randomizados avaliados pelo ROBINS-I, Permall *et al.* (2024) apresentou risco moderado de viés devido à ausência de randomização e possibilidade de diferenças entre os grupos no início do estudo. Yang *et al.* (2020) apresentou risco moderado de viés relacionado à alocação não aleatória dos participantes e ausência de controle completo dos fatores de confusão. Zhang e Zhu (2017) apresentou risco crítico de viés devido à formação dos grupos baseada na decisão dos responsáveis pela aceitação do tratamento, favorecendo viés de seleção. Miao *et al.* (2020) também apresentou risco crítico de viés devido ao delineamento observacional, ausência de randomização e possibilidade de confundimento residual.

A síntese dos dados foi realizada de maneira narrativa e descritiva, considerando as características metodológicas e clínicas dos estudos incluídos. Não foi realizada metanálise devido à elevada heterogeneidade identificada entre os estudos, especialmente relacionada às diferenças na idade gestacional dos participantes, critérios diagnósticos da SDRN, protocolos de administração do surfactante, modalidades de suporte respiratório utilizadas, grupos comparadores e definição dos desfechos clínicos. Dessa forma, a combinação estatística dos resultados poderia comprometer a interpretação dos achados, sendo considerada mais adequada a apresentação qualitativa das evidências disponíveis.

Quadro 1. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, segundo a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2).

Estudo	Processo de randomização	Desvios das intervenções pretendidas	Dados de desfecho ausentes	Mensuração dos desfechos	Seleção do resultado relatado	Risco de viés geral
Rodriguez-Fanjul <i>et al.</i> (2020)	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Malakian <i>et al.</i> (2021)	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações
Minocchieri <i>et al.</i> (2019)	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações
Nakhshab <i>et al.</i> (2015)	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações
Boskabadi <i>et al.</i> (2024)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Yang <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Moderado	Baixo risco	Moderado	Baixo Risco	Algumas preocupações

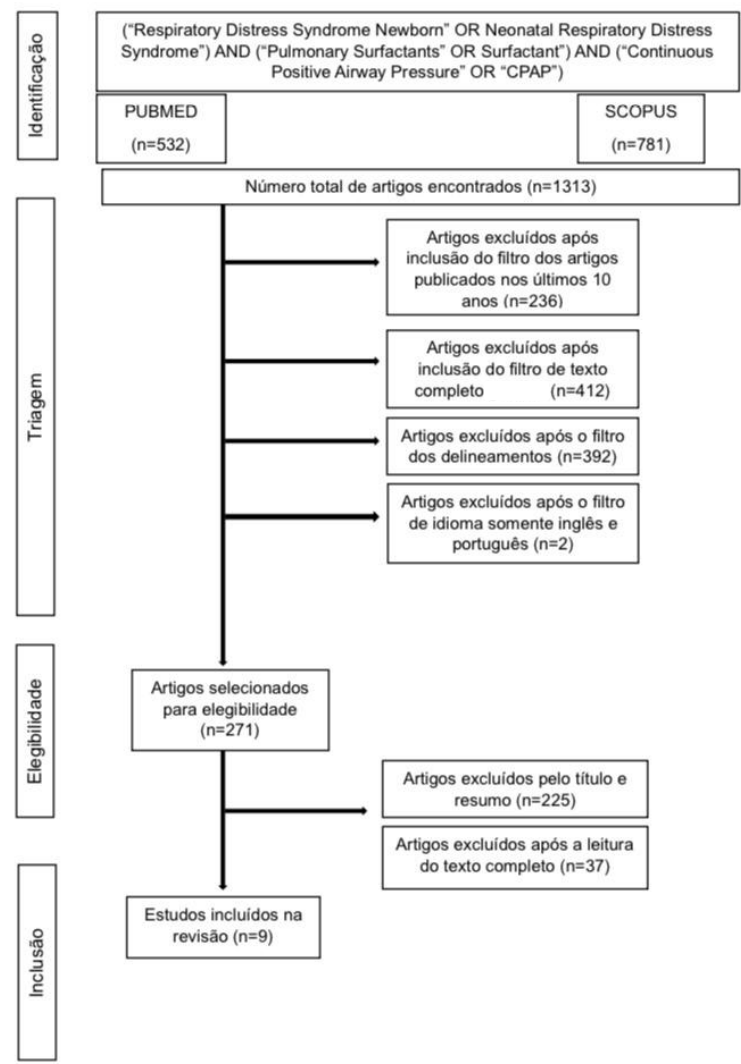
Fonte: elaboração dos autores (2026), com base nos estudos incluídos.

Quadro 2. Avaliação do risco de viés dos estudos não randomizados incluídos, segundo a ferramenta ROBINS-I.

Estudo	Viés por confundimento	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Desvios das intervenções pretendidas	Dados ausentes	Mensuração dos desfechos	Seleção do resultado relatado	Risco de viés geral
Permall <i>et al.</i> (2024)	Moderado	Moderado	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Moderado
Zhang e Zhu (2017)	Crítico	Crítico	Baixo risco	Moderado	Baixo risco	Moderado	Baixo risco	Crítico
Miao <i>et al.</i> (2020)	Crítico	Crítico	Baixo risco	Moderado	Baixo risco	Moderado	Baixo Risco	Crítico

Fonte: elaboração dos autores (2026), com base nos estudos incluídos.

Figura 1 – Fluxograma de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.



Fonte: elaboração dos autores (2026), adaptado do PRISMA 2020 (Page et al., 2021).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nove estudos foram incluídos na síntese qualitativa: 6 ensaios clínicos randomizados e 3 estudos clínicos não randomizados. As principais características estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor (Ano)	País	Delineamento	Grupos (n)	Desfecho primário	Medida de efeito (IC95%)	Perdas	Financiamento
Rodriguez-Fanjul et al. (2020)	Espanha	Ensaio clínico randomizado	Ultrassonografia pulmonar + LISA (n=29) vs FiO ₂ (n=27)	Tempo para administração do surfactante	Medianas e p-valores; sem RR/OR/IC95%	Nenhuma perda (56 analisados; sem óbitos ou desistências)	Sem financiamento externo
Malakian et al. (2021)	Irã	Ensaio clínico randomizado	DUOPAP (n=74) vs NCPAP (n=74)	Falha terapêutica em 72 h	Diferenças entre grupos e p-valores; sem IC95%	Nenhuma perda; 12 excluídos antes da randomização; 148 analisados	Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (Grant U-97089)
Permall et al. (2024)	—	Estudo randomizado	LISA + SNIPPV (n=32) vs InSurE + nCPAP (n=57)	Displasia broncopulmonar (DBP)	NNT = 18 para prevenção de DBP; sem RR/OR e sem IC95% reportados	Nenhuma perda de seguimento relatada; 89 participantes analisados	National Natural Science Foundation of China (81871195) e Jiangsu Provincial Health Commission (K2023007)

<i>Autor (Ano)</i>	<i>País</i>	<i>Delineamento</i>	<i>Grupos (n)</i>	<i>Desfecho primário</i>	<i>Medida de efeito (IC95%)</i>	<i>Perdas</i>	<i>Financiamento</i>
<i>Boskabadi et al. (2024)</i>	<i>Irã</i>	<i>Ensaio clínico randomizado</i>	<i>MIST (n=80) vs INSURE (n=80)</i>	<i>Necessidade de ventilação mecânica</i>	<i>Diferenças entre grupos e p-valores; sem IC95%</i>	<i>Nenhuma perda; 11 excluídos antes da randomização; 160 analisados</i>	<i>Mashhad University of Medical Sciences (Grant 4000860)</i>
<i>Minocchieri et al. (2019)</i>	<i>Austrália</i>	<i>Ensaio clínico randomizado</i>	<i>Surfactante nebulizado + CPAP (n=32) vs CPAP (n=32)</i>	<i>Intubação em até 72 h</i>	<i>RR = 0,567 (IC95%: 0,342–0,940)</i>	<i>Nenhuma perda; dois desvios de protocolo incluídos na análise por intenção de tratar</i>	<i>State Health Research Advisory Committee; Women and Infants Research Foundation; apoio da Swiss National Science Foundation; Fisher & Paykel Healthcare e PARI Pharma forneceram equipamentos, sem participação no estudo</i>
<i>Yang et al. (2020)</i>	<i>China</i>	<i>Ensaio clínico randomizado</i>	<i>LISA (n=47) vs INSURE (n=50)</i>	<i>Eventos adversos e complicações respiratórias</i>	<i>Diferenças entre grupos e p-valores; sem IC95%</i>	<i>Nenhuma perda de seguimento relatada; 97 participantes analisados</i>	<i>Sem fonte externa de financiamento</i>
<i>Nakhshab et al. (2015)</i>	<i>Irã</i>	<i>Ensaio clínico randomizado</i>	<i>INSURE + NCPAP (n=30) vs NCPAP (n=30)</i>	<i>Necessidade de ventilação mecânica</i>	<i>RR = 0,55 (IC95%: 0,15–1,90); p = 0,53</i>	<i>Nenhuma perda; todos os 60 participantes acompanhados até alta ou óbito</i>	<i>Mazandaran University of Medical Sciences (Grant 89-166)</i>
<i>Zhang e Zhu (2017)</i>	<i>China</i>	<i>Estudo clínico não randomizado</i>	<i>Surfactante intratraqueal + NCPAP (n=23) vs NCPAP (n=26)</i>	<i>Resposta clínica</i>	<i>Diferenças entre grupos e p-valores; sem IC95%</i>	<i>Nenhuma perda de seguimento relatada; análise clínica realizada com todos os participantes. Tempo de internação analisado apenas entre sobreviventes</i>	<i>Sem financiamento</i>
<i>Miao et al. (2020)</i>	<i>China</i>	<i>Estudo clínico não randomizado</i>	<i>Surfactante exógeno + NCPAP (n=41) vs NCPAP (n=41)</i>	<i>Resposta clínica</i>	<i>Diferenças entre grupos e p-valores; sem IC95%</i>	<i>Nenhuma perda de seguimento relatada; todos os 82 participantes incluídos nas análises</i>	<i>Sem financiamento</i>

Fonte: elaboração dos autores (2026), com base nos estudos incluídos.

Os estudos avaliaram diferentes estratégias para SDRN. INSURE corresponde à intubação, administração do surfactante e extubação para suporte não invasivo. LISA e MIST empregam um cateter fino para administrar surfactante enquanto o recém-nascido mantém respiração espontânea sob CPAP; a terminologia pode variar entre publicações. O surfactante nebulizado busca evitar instrumentação traqueal, mas sua evidência permanece limitada (Sweet *et al.*, 2023; Minocchieri *et al.*, 2019; Boskabadi *et al.*, 2024).

Também foram avaliadas modalidades de pressão positiva não invasiva. O DUOPAP alterna dois níveis de pressão, enquanto a SNIPPV oferece ciclos de pressão positiva intermitente sincronizados por via nasal (Malakian *et al.*, 2021; Permall *et al.*, 2024).

Nos estudos de Zhang e Zhu (2017) e Miao *et al.* (2020), o CPAP associado ao surfactante apresentou maior taxa de resposta clínica do que o CPAP isolado. Zhang e Zhu (2017) relataram resposta de 82,6% no grupo combinado e 57,7% no controle; Miao *et al.* (2020) observaram 90,24% e 70,73%, respectivamente. Esses resultados devem ser interpretados considerando o delineamento, o risco de viés e a definição de “resposta clínica” utilizada em cada estudo.

Nakhshab *et al.* (2015) compararam INSURE associado ao NCPAP com NCPAP isolado e não encontraram diferença estatisticamente significativa na necessidade de ventilação mecânica, mortalidade, pneumotórax ou outras complicações. No ensaio de Minocchieri *et al.* (2019), corrigido posteriormente, 13 de 32 recém-nascidos no grupo CPAP com surfactante nebulizado e 22 de 32 no grupo CPAP isolado necessitaram de intubação em 72 horas, com RR de 0,567 e IC95% de 0,342–0,940; não houve diferença na duração da ventilação nas primeiras 72 horas (p = 0,220) (Minocchieri *et al.*, 2020).

Malakian *et al.* (2021) randomizaram 148 prematuros para DUOPAP ou NCPAP. Não houve diferença significativa na falha terapêutica em 72 horas (4,1% versus 8,1%; $p = 0,494$). Entretanto, o DUOPAP apresentou menor duração de suporte não invasivo, oxigenoterapia e hospitalização, além de menor necessidade de doses repetidas de surfactante.

Boskabadi *et al.* (2024) compararam MIST e INSURE em 160 prematuros. A necessidade de ventilação mecânica foi menor no grupo MIST (7% versus 27%; $p < 0,001$), assim como o tempo de CPAP, a duração da oxigenoterapia e a incidência de displasia broncopulmonar. Não houve diferença significativa para pneumotórax, hemorragia pulmonar e outros desfechos de prematuridade.

Permall *et al.* (2024) compararam LISA associada à SNIPPV com INSURE seguida de NCPAP em 89 prematuros. A incidência de displasia broncopulmonar foi de 31,25% e 36,84%, sem diferença estatisticamente significativa, e os demais desfechos também exigem interpretação cautelosa devido ao delineamento não randomizado. Yang *et al.* (2020) compararam LISA por tubo gástrico e INSURE em 97 prematuros de 32 a 36 semanas e não identificaram diferenças significativas em eventos adversos e complicações respiratórias.

Rodriguez-Fanjul *et al.* (2020) observaram que o uso de ultrassonografia pulmonar permitiu administração mais precoce do surfactante, em mediana de 1 hora de vida versus 6 horas no grupo guiado apenas pela FiO_2 ($p < 0,001$). O grupo guiado por ultrassonografia apresentou menor FiO_2 máxima na primeira hora (25% versus 30%; $p = 0,016$) e melhor relação SpO_2/FiO_2 após o tratamento ($p = 0,012$).

Em conjunto, os estudos sugerem que a associação entre suporte respiratório não invasivo e surfactante pode melhorar alguns desfechos, mas os resultados não são uniformes e variam conforme idade gestacional, gravidade da SDRN, técnica de administração, critérios de falha do CPAP e desfecho avaliado (Nakhshab *et al.*, 2015; Zhang; Zhu, 2017; Miao *et al.*, 2020).

A maior taxa de resposta clínica observada nos estudos de Zhang e Zhu (2017) e Miao *et al.* (2020) não é suficiente, isoladamente, para afirmar superioridade universal do tratamento combinado. A ausência de metanálise, a heterogeneidade dos protocolos e a falta de avaliação formal do risco de viés limitam a força da conclusão.

As técnicas MIST e LISA apresentaram resultados promissores para redução de ventilação invasiva e exposição ao oxigênio, especialmente quando preservaram a respiração espontânea. Contudo, nem todos os desfechos foram estatisticamente significativos, e o estudo de Permall *et al.* (2024) foi não randomizado (Boskabadi *et al.*, 2024; Permall *et al.*, 2024).

O surfactante nebulizado reduziu a necessidade de intubação no ensaio de Minocchieri *et al.* (2019), após a correção dos resultados publicada em 2020. Ainda assim, o pequeno tamanho amostral, a análise por subgrupos e a necessidade de confirmação em estudos maiores limitam sua aplicação generalizada (Minocchieri *et al.*, 2020).

No estudo de Malakian *et al.* (2021), o DUOPAP não reduziu a falha terapêutica em 72 horas, mas esteve associado a menor duração de ventilação não invasiva, oxigenoterapia e internação. Portanto, a expressão “maior vantagem” deve ser restrita aos desfechos que alcançaram significância estatística.

A ultrassonografia pulmonar pode auxiliar na seleção e no momento da administração do surfactante. No ensaio ULTRASURF, a estratégia permitiu tratamento mais precoce e menor exposição inicial ao oxigênio, sem demonstrar diferença significativa em todos os desfechos respiratórios e clínicos (Rodriguez-Fanjul *et al.*, 2020).

A síntese qualitativa indica tendência favorável a estratégias menos invasivas, mas não permite estabelecer uma única modalidade como superior para todos os prematuros. A decisão clínica deve considerar idade gestacional, esforço respiratório, necessidade de oxigênio, experiência da equipe e protocolos institucionais (Sweet *et al.*, 2023).

Novos ensaios multicêntricos, com critérios padronizados, avaliação de desfechos de longo prazo e adequada análise de risco de viés, são necessários para definir quais subgrupos mais se beneficiam de cada técnica (Sweet *et al.*, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. Observou-se importante heterogeneidade entre os estudos incluídos quanto às características das populações, idade gestacional, gravidade da síndrome do desconforto respiratório neonatal (SDRN), intervenções, comparadores e desfechos avaliados, o que dificultou a comparação direta dos resultados e inviabilizou a realização de uma síntese quantitativa. Embora o risco de viés dos estudos tenha sido avaliado por meio das ferramentas RoB 2 e ROBINS-I, não foi realizada a avaliação da certeza da evidência utilizando a metodologia GRADE. Dessa forma, a força das evidências disponíveis permanece limitada, e os resultados devem ser interpretados com cautela.

Os estudos analisados sugerem que a associação do surfactante ao suporte respiratório não invasivo pode proporcionar benefícios clínicos em determinados grupos de recém-nascidos prematuros com SDRN, especialmente pela redução da necessidade de ventilação mecânica invasiva, da exposição ao oxigênio e de alguns desfechos respiratórios. Estratégias menos invasivas de administração do surfactante, como LISA e MIST, apresentaram resultados promissores, embora esses benefícios não tenham sido consistentes em todos os estudos e desfechos avaliados.

Outras abordagens, como DUOPAP, surfactante nebulizado e administração do surfactante guiada por ultrassonografia pulmonar, também demonstraram potencial para melhorar alguns desfechos clínicos específicos. Entretanto, a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, as diferenças nos comparadores utilizados, a variabilidade dos critérios de indicação do surfactante e os tamanhos amostrais relativamente reduzidos limitam a generalização dos resultados e impedem afirmar a superioridade de uma estratégia terapêutica sobre outra para todos os recém-nascidos prematuros com SDRN.

Diante desse cenário, são necessários ensaios clínicos multicêntricos, com amostras maiores, protocolos padronizados, acompanhamento em longo prazo e avaliação consistente de desfechos clínicos relevantes, além de revisões sistemáticas com síntese quantitativa e avaliação da certeza da evidência, para definir com maior precisão quais estratégias oferecem os melhores resultados em diferentes perfis de pacientes. Até que evidências mais robustas estejam disponíveis, a escolha da modalidade terapêutica deve considerar as características clínicas do recém-nascido, a experiência da equipe assistencial e os protocolos institucionais.

REFERÊNCIAS

1. BOSKABADI, H. *et al.* Comparing the effects of two surfactant administration methods: minimally invasive surfactant therapy (MIST) with intubation (INSURE) in infants with respiratory distress syndrome. *Advances in Respiratory Medicine*, v. 92, n. 5, p. 384–394, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/arm92050036>.
2. DARGAVILLE, P. A. *et al.* Effect of minimally invasive surfactant therapy vs sham treatment on death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *JAMA*, v. 326, n. 24, p. 2478–2487, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20617>.
3. MALAKIAN, A. *et al.* Non-invasive duo positive airway pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*, v. 21, p. 301, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02741-w>.
4. MIAO, J. *et al.* Continuous positive pressure ventilation combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, v. 36, n. 4, p. 647–651, 2020. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.36.4.1963>.
5. MINOCCHIERI, S.; BERRY, C. A.; PILLOW, J. J. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, v. 104, n. 3, p. F313–F319, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315051>.
6. MINOCCHIERI, S.; BERRY, C. A.; PILLOW, J. J. Correction: Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, v. 105, n. 2, p. e1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315051corr1>.
7. NAKHSHAB, M. *et al.* Comparison of the effect of surfactant administration during nasal continuous positive airway pressure with that of nasal continuous positive airway pressure alone on complications of respiratory distress syndrome: a randomized controlled study. *Pediatrics and Neonatology*, v. 56, n. 2, p. 88–94, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.05.006>.
8. PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, p. n71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

9. PERMALL, D. L. *et al.* A clinical study evaluating the combination of LISA and SNIPPV for the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Scientific Reports*, v. 14, p. 1429, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50303-0>.
10. RODRIGUEZ-FANJUL, J. *et al.* Early surfactant replacement guided by lung ultrasound in preterm newborns with RDS: the ULTRASURF randomised controlled trial. *European Journal of Pediatrics*, v. 179, n. 12, p. 1913–1920, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03744-y>.
11. SUBRAMANIAM, P.; HO, J. J.; DAVIS, P. G. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 10, p. CD001243, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001243.pub4>.
12. SWEET, D. G. *et al.* European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*, v. 120, n. 1, p. 3–23, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1159/000528914>.
13. VAN KAAM, A. H.; NIEMARKT, H. J.; ONLAND, W. Timing of surfactant treatment in respiratory distress syndrome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, v. 28, n. 6, p. 101495, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2023.101495>.
14. YANG, G. *et al.* Effects of less invasive surfactant administration (LISA) via a gastric tube on the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants aged 32 to 36 weeks. *Medicine*, v. 99, n. 9, p. e19216, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019216>.
15. ZHANG, C.; ZHU, X. Clinical effects of pulmonary surfactant in combination with nasal continuous positive airway pressure therapy on neonatal respiratory distress syndrome. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, v. 33, n. 3, p. 621–625, 2017. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.333.12227>.