

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS SURFACTANTES NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO EM NEONATOS PREMATUROS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 19/02/2025

Data de aceite: 05/03/2025

Ana Clara Félix Ferreira de Souza

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Ramon Fraga de Souza Lima

Prof. Orientador Universidade de
Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: O surfactante é uma substância crucial produzida pelos pulmões que reduz a tensão superficial dos alvéolos, mantendo-os abertos e facilitando a respiração. Em recém-nascidos prematuros, a produção insuficiente de surfactante causa a Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), uma condição crítica que afeta a respiração e pode levar a complicações graves. A administração de surfactante exógeno é uma intervenção eficaz para melhorar a função respiratória e reduzir a mortalidade e morbidade associadas à SDR. Os surfactantes clínicos são divididos em naturais (derivados de pulmões de bovinos ou suínos) e sintéticos (formulados para imitar o surfactante natural). Ambos têm mostrado eficácia significativa. A terapia com surfactante reduz a mortalidade, a incidência de displasia broncopulmonar

e a necessidade de ventilação mecânica, melhorando a função pulmonar e o desenvolvimento a longo prazo. O perfil de segurança é geralmente favorável, com técnicas minimamente invasivas aumentando a eficácia do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Surfactante, terapia, prematuro.

EFFICACY AND SAFETY OF SURFACTANTS IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE NEONATES: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Surfactant is a crucial substance produced by the lungs that reduces surface tension in the alveoli, keeping them open and facilitating breathing. In premature newborns, insufficient surfactant production leads to Respiratory Distress Syndrome (RDS), a critical condition that impairs breathing and can result in severe complications. Administering exogenous surfactant is an effective intervention to improve respiratory function and reduce mortality and morbidity associated with RDS. Clinical surfactants are categorized into natural (derived from bovine or porcine lungs) and synthetic (formulated to mimic

natural surfactant). Both types have shown significant efficacy. Surfactant therapy decreases mortality, incidence of bronchopulmonary dysplasia, and the need for mechanical ventilation, enhancing lung function and long-term development. The safety profile is generally favorable, with minimally invasive techniques improving treatment effectiveness.

KEYWORDS: Surfactant, therapy, premature.

INTRODUÇÃO

O surfactante é uma substância vital produzida pelos pulmões que atua reduzindo a tensão superficial dos alvéolos, permitindo que eles se mantenham abertos e funcionem eficientemente durante a respiração. Nos pulmões saudáveis, o surfactante é secretado por células especializadas chamadas pneumócitos tipo II. Em recém-nascidos prematuros, a produção desse surfactante é frequentemente insuficiente devido à imaturidade pulmonar, levando à síndrome do desconforto respiratório (SDR) (MARZBAN A, et al. 2024).

A SDR é uma condição crítica que resulta da falha na produção de surfactante e na imaturidade estrutural dos pulmões, dificultando a respiração adequada e aumentando o risco de complicações respiratórias graves. Para esses pacientes, a administração de surfactante exógeno tornou-se uma intervenção fundamental para melhorar a função respiratória e reduzir a mortalidade e morbidade associadas à SDR (MARZBAN A, et al. 2024).

Os surfactantes utilizados clinicamente podem ser classificados em duas categorias principais: surfactantes de origem animal e surfactantes sintéticos. Os surfactantes de origem animal, derivados de pulmões de bovinos ou suínos, incluem produtos como o Survanta® e o Curosurf®, que têm sido amplamente estudados e demonstram uma eficácia substancial na melhoria da função respiratória e na redução da mortalidade e morbidade associadas à SDR (DANI C, et al. 2022).

Por outro lado, os surfactantes sintéticos, como o Infasurf® e o Actant®, são formulados para imitar as propriedades do surfactante natural e oferecem vantagens em termos de controle de qualidade e consistência. Esses produtos sintéticos têm mostrado eficácia semelhante à dos surfactantes de origem animal e estão se tornando cada vez mais utilizados em práticas clínicas (DANI C, et al. 2022).

A eficácia do surfactante exógeno na terapia de SDR é bem documentada e demonstrou benefícios significativos na redução da mortalidade neonatal e na incidência de displasia broncopulmonar (DBP), uma condição crônica que afeta frequentemente os prematuros. Estudos mostram que a administração de surfactante não só melhora a oxigenação e a ventilação nos recém-nascidos prematuros, mas também reduz a necessidade de ventilação mecânica e a duração do suporte respiratório. Essas melhorias são associadas a uma menor probabilidade de complicações respiratórias a longo prazo e a uma recuperação mais rápida e eficaz da função pulmonar. A terapia com surfactante tem sido um pilar no manejo de SDR, proporcionando uma abordagem eficaz para melhorar os

resultados respiratórios e a sobrevivência dos neonatos prematuros (DARGAVILLE PA, et al. 2021).

A segurança do uso de surfactante exógeno é bem estabelecida, com um perfil de efeitos adversos geralmente baixo. Os efeitos colaterais mais comuns estão relacionados à administração do surfactante e podem incluir alterações transitórias na saturação de oxigênio e leves complicações respiratórias, como obstruções transitórias das vias aéreas e dessaturação. No entanto, esses efeitos são tipicamente manejáveis e temporários. As técnicas de administração de surfactante têm evoluído para melhorar a segurança e a eficácia, com abordagens minimamente invasivas, como a terapia com surfactante administrado via cateter fino, oferecendo uma alternativa segura à intubação e ventilação mecânica tradicional (YANG Y, et al. 2022).

Os benefícios da administração de surfactante exógeno são extensos e impactam positivamente a saúde respiratória e o bem-estar geral dos recém-nascidos prematuros. A terapia com surfactante não apenas melhora a função pulmonar imediata, mas também reduz a incidência de complicações respiratórias crônicas, como a DBP. Além disso, a administração de surfactante está associada a uma menor necessidade de suporte respiratório prolongado e a uma melhor recuperação a longo prazo, o que pode influenciar positivamente o desenvolvimento neuropsicomotor e a qualidade de vida dos prematuros. A contínua pesquisa e aprimoramento das técnicas de administração de surfactante visam otimizar ainda mais os resultados clínicos e garantir que os benefícios do tratamento sejam maximizados para os neonatos prematuros (GHAREHBAGHI MM, et al. 2022).

Em resumo, o surfactante exógeno representa uma intervenção terapêutica crucial para o tratamento da SDR em prematuros. A eficácia comprovada na melhora da função respiratória e a redução da morbidade respiratória, aliada a um perfil de segurança favorável, torna o surfactante uma ferramenta essencial no manejo dos recém-nascidos prematuros. As técnicas de administração, incluindo abordagens minimamente invasivas, oferecem uma solução segura e eficaz para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. O desenvolvimento contínuo e a implementação de novas estratégias terapêuticas visam aprimorar ainda mais os resultados e garantir a melhor assistência possível para os neonatos em situação crítica (CORSINI I, et al. 2023).

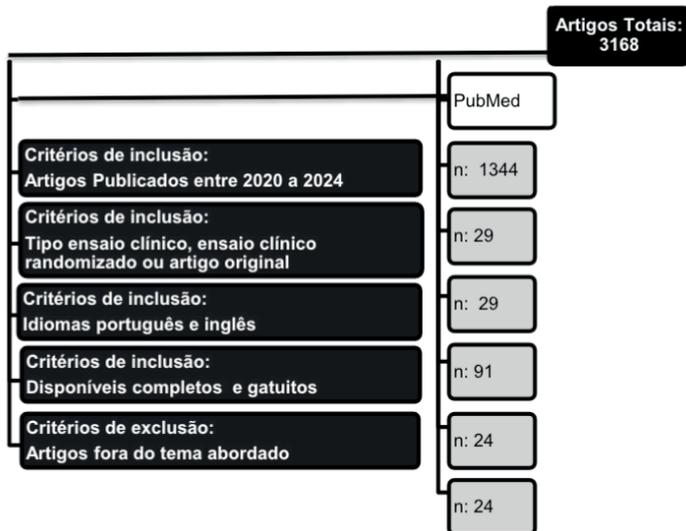
MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “Asthma”, “Pulmonology”, “Risk factors” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2019 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que

acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 3168 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 2 anos (2023-2024), resultou em um total de 1344 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 29 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 29 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 24 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 24 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.



Autores (2025)



FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

DISCUSSÃO

A eficácia dos surfactantes no tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) em neonatos prematuros é bem estabelecida. Os surfactantes desempenham um papel crucial na redução da tensão superficial nos alvéolos pulmonares, ajudando a manter a expansão alveolar e facilitando a troca gasosa. A administração de surfactantes exógenos tem demonstrado benefícios substanciais na melhora da função respiratória, redução da mortalidade neonatal e diminuição da incidência de displasia broncopulmonar (DBP) (MARZBAN A, et al. 2024). A terapia com surfactantes tem sido um pilar no manejo da SDR, proporcionando uma abordagem eficaz para melhorar os resultados respiratórios e a sobrevivência dos neonatos prematuros.

A escolha entre surfactantes naturais e sintéticos é uma questão importante na prática clínica. Os surfactantes naturais, como Curosurf® e Survanta®, são derivados de pulmões de bovinos ou suínos e têm mostrado eficácia significativa na prática clínica (DEJA E, et al. 2024). Esses produtos têm uma longa história de uso e eficácia comprovada. Por outro lado, os surfactantes sintéticos, como Infasurf® e Actant®, são formulados para imitar as propriedades do surfactante natural e oferecem vantagens em termos de controle de qualidade e consistência (ANAND R, et al. 2022). A escolha entre surfactantes naturais e sintéticos pode depender das características clínicas do paciente, da disponibilidade do produto e do perfil de segurança.

A técnica de administração de surfactantes pode influenciar significativamente a eficácia do tratamento. Métodos minimamente invasivos, como a administração via cateter

fino, têm se mostrado eficazes e seguros, oferecendo uma alternativa à intubação e ventilação mecânica tradicional (SABZEVARI F, et al.2023). A combinação de surfactantes com técnicas de recrutamento pulmonar tem mostrado resultados positivos, melhorando a oxigenação e reduzindo a necessidade de ventilação mecânica (LIU MM, et al. 2022). A escolha da técnica de administração deve ser adaptada às necessidades individuais dos pacientes para maximizar os benefícios e minimizar os riscos associados

O perfil de segurança dos surfactantes exógenos é geralmente favorável, mas é importante monitorar os possíveis efeitos colaterais. Alterações transitórias na saturação de oxigênio e complicações respiratórias leves são os efeitos adversos mais comuns (CORSINI I, et al. 2023). A segurança do tratamento pode ser melhorada por meio da escolha de técnicas de administração seguras e pela monitorização cuidadosa dos pacientes. A administração de surfactantes não está isenta de riscos, e a incidência de pneumotórax e bradicardia deve ser monitorada para garantir que os benefícios clínicos superem os riscos (ESTHER CR Jr, et al. 2022).

A redução da DBP é um dos principais objetivos da terapia com surfactantes. A displasia broncopulmonar é uma condição crônica que afeta frequentemente os neonatos prematuros e pode ter efeitos duradouros na saúde pulmonar (DARGAVILLE PA, et al. 2023). A administração de surfactantes tem mostrado benefícios significativos na redução da incidência de DBP e na melhoria da função pulmonar a longo prazo (YANG Y, et al. 2022). A prevenção da DBP é crucial para a qualidade de vida dos pacientes prematuros e pode influenciar o desenvolvimento a longo prazo.

A adaptação das intervenções às necessidades individuais dos pacientes é fundamental para otimizar os resultados clínicos. Neonatos de mães hipertensas, por exemplo, têm um risco maior de complicações respiratórias e podem exigir abordagens terapêuticas específicas (DARGAVILLE PA, et al. 2021). A combinação de surfactantes com técnicas de recrutamento pulmonar e a escolha adequada do tipo de surfactante podem influenciar significativamente os resultados clínicos e a recuperação dos pacientes.

A pesquisa contínua e o aprimoramento das técnicas de administração de surfactantes são essenciais para garantir a melhor eficácia e segurança do tratamento. A análise dos resultados e a implementação de novas estratégias terapêuticas visam otimizar ainda mais os resultados clínicos e garantir a melhor assistência possível para os neonatos em situação crítica (GHAREHBAGHI MM, et al. 2022). A evolução das técnicas de administração e a escolha adequada dos surfactantes podem melhorar significativamente a saúde respiratória dos neonatos prematuros e reduzir a necessidade de suporte respiratório prolongado.

A administração de surfactantes exógenos representa uma intervenção terapêutica crucial para o manejo da SDR em neonatos prematuros. A eficácia dos surfactantes, tanto naturais quanto sintéticos, é bem documentada, e a escolha da técnica de administração pode influenciar os resultados clínicos. A segurança do uso de surfactantes é geralmente

favorável, mas é importante monitorar os possíveis efeitos adversos e adaptar as intervenções às necessidades individuais dos pacientes. A pesquisa contínua e o aprimoramento das técnicas de administração visam otimizar ainda mais os resultados e garantir a melhor assistência possível para os neonatos em situação crítica. A combinação de surfactantes com técnicas de recrutamento pulmonar e a escolha adequada dos produtos podem melhorar significativamente a função respiratória, reduzir a incidência de complicações e promover uma recuperação mais rápida e eficaz para os pacientes neonatais.

CONCLUSÃO

A administração de surfactantes exógenos para neonatos prematuros é uma prática bem estabelecida na medicina neonatal, tendo se mostrado uma intervenção crucial no manejo da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR). O surfactante, uma substância produzida naturalmente pelos pneumócitos tipo II nos pulmões, desempenha um papel vital na redução da tensão superficial dos alvéolos pulmonares, prevenindo seu colapso e permitindo uma troca gasosa eficiente. Em neonatos prematuros, a produção endógena de surfactante é frequentemente insuficiente devido à imaturidade pulmonar, resultando na SDR, uma condição crítica que compromete a respiração e aumenta o risco de complicações graves. A administração de surfactantes exógenos tem mostrado ser uma intervenção eficaz para melhorar a função respiratória, reduzir a mortalidade e a morbidade associadas à SDR. Os surfactantes disponíveis para uso clínico são geralmente classificados em dois grupos principais: surfactantes de origem animal e surfactantes sintéticos. Os surfactantes de origem animal, como Curosurf® e Survanta®, são derivados dos pulmões de bovinos ou suínos e têm uma longa história de eficácia comprovada na prática clínica. Esses surfactantes naturais têm mostrado resultados positivos significativos na redução da mortalidade e na melhora da função pulmonar dos neonatos prematuros. Por outro lado, os surfactantes sintéticos, como Infasurf® e Actant®, são formulados para imitar as propriedades do surfactante natural, com a vantagem de oferecer maior controle de qualidade e consistência, além de reduzir o risco de reações alérgicas. Estudos mostram que os surfactantes sintéticos têm uma eficácia comparável à dos produtos naturais e estão se tornando cada vez mais utilizados em práticas clínicas. A eficácia dos surfactantes na terapia da SDR é bem documentada. A administração de surfactantes exógenos demonstrou benefícios significativos, incluindo a redução da mortalidade neonatal e a incidência de displasia broncopulmonar (DBP), uma condição crônica que frequentemente afeta neonatos prematuros. A administração de surfactantes pode melhorar a oxigenação e a ventilação, reduzir a necessidade de ventilação mecânica e diminuir a duração do suporte respiratório. Esses resultados indicam uma recuperação mais rápida e eficaz da função pulmonar, com implicações positivas para a sobrevivência e o desenvolvimento a longo prazo dos prematuros. Além da eficácia, a segurança do uso de

surfactantes exógenos é um aspecto fundamental da terapia. O perfil de efeitos adversos dos surfactantes é geralmente baixo, com efeitos colaterais mais comuns relacionados à administração do surfactante, como alterações transitórias na saturação de oxigênio e complicações respiratórias leves. A evolução das técnicas de administração, incluindo abordagens minimamente invasivas como a administração via cateter fino, tem contribuído para melhorar a segurança do tratamento, oferecendo uma alternativa segura à intubação e ventilação mecânica tradicional. Os benefícios da administração de surfactantes são extensos e incluem não apenas a melhoria imediata da função respiratória, mas também uma redução significativa na incidência de complicações respiratórias crônicas, como a DBP. A combinação de surfactantes com técnicas de recrutamento pulmonar resultou em uma menor necessidade de ventilação mecânica e uma redução na administração adicional de surfactante. Esses resultados sugerem que a combinação de estratégias terapêuticas pode melhorar significativamente a saúde respiratória dos neonatos prematuros, reduzindo a necessidade de suporte respiratório prolongado e promovendo uma recuperação mais rápida. Os benefícios da administração de surfactantes também se estendem ao desenvolvimento a longo prazo dos neonatos prematuros. A redução da DBP associada ao uso de surfactantes pode levar a melhorias na função pulmonar a longo prazo, o que é crucial para a qualidade de vida dos prematuros. A prevenção de DBP, uma condição que pode ter efeitos duradouros na saúde pulmonar, é um objetivo importante da terapia com surfactantes. Isso reflete a importância de estratégias eficazes para minimizar complicações a longo prazo e promover um desenvolvimento saudável dos pacientes neonatais. A escolha da técnica de administração e do tipo de surfactante pode influenciar significativamente os resultados clínicos. A técnica de recrutamento pulmonar, quando utilizada em combinação com surfactantes, pode melhorar os resultados respiratórios, facilitando a expansão alveolar e melhorando a eficiência respiratória. Essa abordagem pode permitir uma melhor distribuição do ar e uma formação mais eficaz do volume de reserva funcional (FRC), resultando em melhorias na função pulmonar dos neonatos. A eficácia do tratamento também pode ser afetada por fatores como a absorção rápida de agentes virucidas tópicos. Embora o foco principal da discussão tenha sido em agentes virucidas, a importância da retenção e eficácia das intervenções também se aplica ao uso de surfactantes. A escolha de técnicas e formulações deve maximizar a eficácia e garantir que os benefícios do tratamento sejam sustentáveis. A análise dos resultados também sugere que a terapia deve ser adaptada às necessidades individuais dos pacientes. Os neonatos de mães hipertensas têm um risco maior de complicações respiratórias, o que pode influenciar a escolha e a abordagem do tratamento. Considerar fatores clínicos específicos ao selecionar e ajustar as intervenções é crucial para otimizar os resultados clínicos e garantir que o tratamento seja eficaz e seguro para cada paciente. Em conclusão, o uso de surfactantes exógenos representa uma intervenção terapêutica essencial para o manejo da SDR em neonatos prematuros. A eficácia comprovada na melhora da função respiratória

e a redução da morbidade respiratória, aliada a um perfil de segurança favorável, tornam os surfactantes uma ferramenta indispensável no manejo dos recém-nascidos prematuros. As técnicas de administração, incluindo abordagens minimamente invasivas, oferecem uma solução segura e eficaz para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. O contínuo desenvolvimento e aprimoramento das estratégias terapêuticas visam otimizar ainda mais os resultados e garantir a melhor assistência possível para os neonatos em situação crítica.

REFERÊNCIAS

- 1: Marzban A, et al. **The impact of combined administration of surfactant and intratracheal budesonide compared to surfactant alone on bronchopulmonary dysplasia (BPD) and mortality rate in preterm infants with respiratory distress syndrome: a single-blind randomized clinical trial.** BMC Pediatr. 2024 Apr 20;24(1):262.
- 2: Deja E, et al. **Stakeholders' perspectives on clinical trial acceptability and approach to consent within a limited timeframe: a mixed methods study.** BMJ Open. 2024 Jan 2;14(1):e077023.
- 3: Sabzevari F, et al. **Comparison of the efficacy of two natural surfactants (BERAKSURF and BLES) in the treatment of respiratory distress syndrome among preterm neonates.** BMC Pediatr. 2023 Dec 1;23(1):608.
- 4: Francis KL, et al. **Intratracheal budesonide mixed with surfactant to increase survival free of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: statistical analysis plan for the international, multicenter, randomized PLUSS trial.** Trials. 2023 Nov 6;24(1):709.
- 5: Corsini I, et al. **Lung Ultrasound Guided surfactant therapy in preterm infants: na international multicenter randomized control trial (LUNG study).** Trials. 2023 Nov 4;24(1):706.
- 6: Dargaville PA, et al. **Two-Year Outcomes After Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants: Follow-Up of the OPTIMIST-A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2023 Sep 19;330(11):1054-1063.
- 7: Gautam G, et al. **Systematic rotation versus continuous application of 'nasal prongs' or 'nasal mask' in preterm infants on nCPAP: a randomized controlled trial.** Eur J Pediatr. 2023 Jun;182(6):2645-2654.
- 8: Anand R, et al. **Less invasive surfactante administration via infant feeding tube versus InSurE method in preterm infants: a randomized control trial.** Sci Rep. 2022 Dec 19;12(1):21955.
- 9: Auer-Hackenberg L, et al. **A pilot study of evaluation of semi-rigid and flexible catheters for less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome-a randomized controlled trial.** BMC Pediatr. 2022 Nov 4;22(1):637.
- 10: Gharehbaghi MM, et al. **Evaluation of melatonina efficacy in prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm newborn infants.** Turk J Pediatr. 2022;64(1):79-84.
- 11: Dani C, et al. **A Randomized, Controlled Trial to Investigate the Efficacy of Nebulized Poractant Alfa in Premature Babies with Respiratory Distress Syndrome.** J Pediatr. 2022 Jul;246:40-47.e5.

- 12: Liu MM, et al. **Efficacy and safety of intratracheal administration of budesonide combined with pulmonary surfactant in preventing bronchopulmonary dysplasia: a prospective randomized controlled trial.** Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2022 Jan 15;24(1):78-84. English, Chinese.
- 13: Esther CR Jr, et al. **Pharmacokinetic-based failure of a detergent virucidal for severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) nasal infections: A preclinical study and randomized controlled trial.** Int Forum Allergy Rhinol. 2022 Sep;12(9):1137-1147.
- 14: Yang Y, et al. **Lung recruitment improves the efficacy of intubation-surfactant-extubation treatment for respiratory distress syndrome in preterm neonates, a randomized controlled trial.** BMC Pediatr. 2022 Jan 3;22(1):14.
- 15: Dargaville PA, et al. **Effect of Minimally Invasive Surfactant Therapy vs Sham Treatment on Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome: The OPTIMIST-A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2021 Dec 28;326(24):2478-2487.
- 16: PAN, R. et al. **Bi-level Nasal Positive Airway Pressure (BiPAP) versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) for Preterm Infants with Birth Weight Less Than 1500 g and Respiratory Distress Syndrome Following INSURE Treatment: A Two-center Randomized Controlled Trial.** Curr Med Sci, v. 41, n. 3, p. 542-547, 2021.
- 17: MOTOHASHI, T. et al. **Randomized phase III trial comparing pegylated liposomal doxorubicin (PLD) at 50 mg/m² versus 40 mg/m² in patients with platinum-refractory and -resistant ovarian carcinoma: the JGOG 3018 Trial.** J Gynecol Oncol, v. 32, n. 1, p. e9, 2021.
- 18: RODRIGUEZ-FANJUL, J. et al. **Early surfactant replacement guided by lung ultrasound in preterm newborns with RDS: the ULTRASURF randomised controlled trial.** Eur J Pediatr, v. 179, n. 12, p. 1913-1920, 2020.
- 19: MWATHA, A. B. et al. **Treatment outcomes of Pumani bubble-CPAP versus oxygen therapy among preterm babies presenting with respiratory distress at a tertiary hospital in Tanzania-Randomised trial.** PLoS One, v. 15, n. 6, p. e0235031, 2020.
- 20: GUPTA, B. K. et al. **Minimally invasive surfactant therapy versus InSurE in preterm neonates of 28 to 34 weeks with respiratory distress syndrome on non-invasive positive pressure ventilation-a randomized controlled trial.** Eur J Pediatr, v. 179, n. 8, p. 1287-1293, 2020.
- 21: MAIWALD, C. A. et al. **Microbiological analyses of nasally guided catheters after less invasive surfactant administration - a pilot study.** BMC Pediatr, v. 20, n. 1, p. 234, 2020.
- 22: 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 (Baltimore), v. 99, n. 9, p. e19216, 2020.
- 23: HERTING, E. et al. **Two-year outcome data suggest that less invasive surfactant administration (LISA) is safe. Results from the follow-up of the randomized controlled AMV (avoid mechanical ventilation) study.** Eur J Pediatr, v. 179, n. 8, p. 1309-1313, 2020.
- 24: OKUR, N. et al. **Neonatal pain and heart rate variability in preterm infants treated with surfactant: a pilot study.** Arch Argent Pediatr, v. 117, n. 6, p. 397, 2019.