

# Momento do tratamento com surfactante em recém-nascidos de muito baixo peso

Timing of initial surfactant treatment in very low birth weight newborns

Celso Moura Rebello<sup>1</sup>, Luciene Ferreira do Amaral Nacif<sup>2</sup>, Alice D'Agostini Deutsch<sup>3</sup>, Ângela Tavares Paes<sup>4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Relacionar o momento do tratamento com surfactante com as principais variáveis relacionadas à síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido ou à prematuridade. **Métodos:** Coorte histórica, sendo analisados os dados de recém-nascidos de muito baixo peso (peso de nascimento < 1.500 g) admitidos no período entre 1º de janeiro de 2004 e 30 de junho de 2007, que necessitaram de tratamento com surfactante. Os recém-nascidos foram divididos em três grupos: precoce (tratamento até a segunda hora); intermediário (tratamento entre duas e seis horas); e tardio (tratamento a partir da sexta hora). Foram analisadas: ocorrência de síndrome de escape de ar, mortalidade, displasia broncopulmonar, hemorragia intracraniana, persistência do canal arterial, retinopatia da prematuridade, tempo de oxigênio, de ventilação mecânica, tempo de internação e o número de doses de surfactante. **Resultados:** Foram analisados 63 recém-nascidos (Grupo Precoce, n = 21; Grupo Intermediário, n = 26 e Grupo Tardio, n = 16); os grupos diferiram em relação ao peso de nascimento e à idade gestacional. Na análise multivariada por regressão logística, realizada para compensar os efeitos da idade gestacional, do peso de nascimento e de outras possíveis interferências sobre as variáveis analisadas, foi observada uma maior incidência de síndrome de escape de ar entre os recém-nascidos do Grupo Precoce em relação aos do Grupo Intermediário (OR = 6,98; IC95% = 1,24-39,37; p 0,028), porém sem diferença em relação ao Grupo Tardio (OR = 3,72; IC95 = 0,28-49,76; p = 0,321). Não foram observadas diferenças em relação às outras variáveis analisadas. **Conclusões:** Neste estudo retrospectivo e não-randomizado, a administração de surfactante nas primeiras duas horas de vida aumentou o risco da ocorrência de síndrome de escape de ar em relação ao tratamento realizado entre duas e seis horas de vida, sem redução na mortalidade neonatal precoce ou tardia e sem modificação na evolução para displasia broncopulmonar, em comparação com o tratamento realizado em períodos mais tardios em relação ao nascimento.

**DESCRIPTORIOS:** Surfactantes pulmonares; Prematuro; Recém-nascido; Pneumotórax

## ABSTRACT

**Objective:** To correlate the timing of treatment using exogenous surfactant with the main variables related to respiratory distress syndrome or prematurity. **Methods:** A historic cohort study between January 1, 2004 and June 30, 2007, including very low birth weight newborns (birth weight <1,500 g) admitted to the hospital and who required surfactant therapy. Newborns were divided into three study groups: early (treatment during the first two hours); intermediate (treatment between two and six hours) and late (treatment after six hours). Variables analyzed were: air leak syndrome, mortality, bronchopulmonary dysplasia, intracranial hemorrhage, patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity, duration of oxygen therapy, duration of mechanical ventilation, length of hospital stay and number of surfactant doses. **Results:** A total of 63 newborns were included (Early Group, n = 21; Intermediate Group, n = 26 and Late Group, n = 16), there was a statistical significance between birth weight and gestational age. Multivariate logistic regression analysis was used to compensate the effects of gestational age, birth weight and other possible interferences over the variables. This analysis revealed a greater incidence of air leak syndrome among newborns of the Early Group compared to the Intermediate Group (OR = 6.98; 95%CI = 1.24-39.37; p = 0.028), with no difference compared to the Late Group (OR = 3.72; 95% CI = 0.28-49.76; p = 0.321). There were no differences regarding the other variables analyzed. **Conclusions:** In this retrospective, non-randomized study, surfactant administration during the first two hours of life enhanced the risk of air leak syndrome, compared to the treatment between two and six hours after birth, with no reduction of early or late neonatal mortality or bronchopulmonary dysplasia, compared to later treatment after birth.

**KEYWORDS:** Pulmonary surfactants; Infant, premature; Infant, newborn; Pneumothorax

Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Doutor; Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Aluna do Curso de Pós-Graduação *Latu Sensu*; Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Doutora; Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Mestre; Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Celso Moura Rebello – Rua Engenheiro Teixeira Soares, 165 – Butantan – CEP 05505-030 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 3812-2121 – e-mail: celso.rebello@uol.com.br

Data de submissão: 7/3/2010 – Data de aceite: 30/7/2010

## INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório (SDR) é uma das doenças respiratórias mais comuns no recém-nascido (RN) prematuro. Um grande avanço foi obtido no tratamento dessas crianças, graças à aceleração farmacológica do amadurecimento pulmonar com uso de corticoide antenatal e ao uso terapêutico do surfactante exógeno para o tratamento da doença estabelecida<sup>(1)</sup>. Em 1980, Fujiwara et al. publicaram pela primeira vez uma série de prematuros com diagnóstico de SDR tratados com surfactante exógeno<sup>(2)</sup>. Desde então, estudos clínicos randomizados<sup>(3,4)</sup> e meta-análises<sup>(5-10)</sup> têm demonstrando a eficácia do tratamento da SDR com surfactante exógeno tanto na redução da mortalidade como na redução da incidência de síndromes de extravasamento de ar. No entanto, ainda persistem controvérsias no seu uso, como, por exemplo, em relação ao melhor momento para o tratamento com surfactante exógeno. Na literatura internacional existe consenso de que tanto o esquema de tratamento profilático (uso do surfactante na sala de reanimação) como o terapêutico (uso na SDR estabelecida) leva à diminuição na incidência de síndrome de extravasamento de ar e melhora na oxigenação, com uma diminuição de 40% na mortalidade<sup>(7-9)</sup>. O uso profilático do surfactante tem a vantagem teórica de uma melhor resposta ao tratamento em decorrência de uma menor lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica, resultando em menor edema alveolar no momento do tratamento, que reduziria a inativação do surfactante administrado. Por outro lado, essa técnica tem a desvantagem de estar mais associada a erros na administração, seja por um inadequado posicionamento do tubo traqueal ou por interferência nas manobras de reanimação. Entretanto, sua grande crítica decorre da utilização desnecessária de surfactante em RN que, embora sejam prematuros, não evoluiriam para SDR com maior gravidade.

O uso terapêutico do surfactante pode ser dividido, de acordo com o momento do tratamento, em precoce (realizado até a segunda hora de vida) ou tardio (realizado após a segunda hora de vida). Existem evidências na literatura internacional de que o tratamento precoce resulte em menor incidência de síndrome de escape de ar e menor mortalidade neonatal quando comparado com o uso tardio<sup>(5)</sup>, porém não existem dados em nosso meio que relacionem o momento do tratamento com surfactante exógeno e a resposta a esse tratamento. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi relacionar, em nosso meio, o momento do tratamento com surfactante exógeno com as principais variáveis relacionadas à SDR ou à prematuridade. Elaboramos a hipótese de que, também em nosso meio, o tratamento realizado até duas horas de vida levaria a melhores resultados do que o tratamento realizado mais tardiamente.

## MÉTODOS

Após aprovação pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, realizou-se uma coorte histórica por meio de levantamento de prontuários. Foram analisados os dados de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP; peso de nascimento < 1.500 g) admitidos na Unidade Neonatal do HIAE no período compreendido entre 1º de janeiro de 2004 e 30 de junho de 2007, com diagnóstico de SDR e que necessitaram de intubação orotraqueal. Foram excluídos os RNMBP com más formações graves ou com rotura de membranas por um período igual ou superior a 18 horas.

Os RN foram divididos em três grupos, de acordo com o momento do tratamento com surfactante exógeno: Grupo Precoce, constituído por RN que receberam surfactante até a segunda hora de vida; Grupo Intermediário, constituído por RN tratados com surfactante exógeno entre duas e seis horas de vida; e Grupo Tardio, formado por RN tratados a partir da sexta hora de vida.

A indicação e a administração do surfactante foram realizadas pelo médico assistente, de acordo com a rotina do serviço: brevemente, indica-se tratamento com surfactante exógeno em prematuros com diagnóstico de SDR e tratados inicialmente com CPAP nasal, quando necessitam de  $FiO_2 \geq 40\%$  e pressão  $\geq 6$  cmH<sub>2</sub>O para a manutenção da saturação de oxigênio entre 88 e 94%. Em RN intubados com diagnóstico de SDR, indica-se tratamento quando necessitam de  $FiO_2 \geq 25\%$  para a manutenção da saturação de oxigênio entre 88 e 94%. Utilizou-se surfactante de origem animal, na dose de 100 mg/kg. As principais variáveis estudadas foram a ocorrência de síndrome de escape de ar (pneumotórax, pneumomediastino ou enfisema intersticial), a mortalidade neonatal precoce e a mortalidade neonatal tardia. As variáveis secundárias analisadas incluíram a ocorrência de displasia broncopulmonar (definida como dependência de O<sub>2</sub> com 36 semanas de idade gestacional corrigida), o diagnóstico de hemorragia intracraniana graus I, II, III ou IV segundo a classificação de Papile et al.<sup>(11)</sup>, a ocorrência de persistência do canal arterial, de retinopatia da prematuridade, o tempo total de oxigênio, de ventilação mecânica, o tempo de internação e o número de doses de surfactante.

Inicialmente, os três grupos foram comparados em relação a cada variável do estudo. Nessa fase, as variáveis contínuas foram comparadas por modelos de ANOVA com um fator e as variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do  $\chi^2$  ou exato de Fisher. A seguir, para compensar os efeitos de outros fatores sobre os resultados, foram realizadas análises univariadas e multivariadas. Nessa etapa, foram adotados modelos de regressão logística, quando a resposta era binária (ocorrência ou não de eventos) e modelos de análise de cova-

riância (ANCOVA), quando a resposta era quantitativa (tempo de oxigênio, ventilação mecânica e internação). Em ambas as abordagens, foram incluídas nos modelos multivariados as variáveis que apresentaram  $p < 0,15$  na univariada e/ou que eram estatisticamente diferentes entre os três grupos. Foi adotado como nível de significância o valor de  $p = 0,05$ . Para todas as análises foi utilizado o programa estatístico SPSS, versão 17.0.

## RESULTADOS

No período estudado, foram admitidos 10.792 RN na maternidade do HIAE, dos quais 197 (1,82%) foram prematuros de muito baixo peso, sendo 77 tratados com surfactante exógeno. Destes foram recuperados os dados de 63 RN, 21 pertencentes ao Grupo Precoce, 26 pertencentes ao Grupo Intermediário e 16 ao Grupo Tardio.

Na análise das características demográficas, identificou-se que os três grupos diferiram em relação ao peso de nascimento e à idade gestacional, sendo mais

prematuros e de menor peso de nascimento os RN incluídos no Grupo Precoce em relação ao Grupo Intermediário e estes em relação ao Grupo Tardio (Tabela 1). Observou-se menor incidência de parto cesáreo e de gestantes múltiplas entre os RN do Grupo Precoce, assim como uma maior incidência de gestações múltiplas entre os RN do Grupo Tardio (Tabela 1).

A comparação entre os grupos em relação aos desfechos de interesse revelou que a incidência de pneumotórax ( $p = 0,027$ ), de enfisema intersticial ( $p = 0,019$ ), o tempo total de ventilação mecânica ( $p = 0,02$ ) e o tempo total de oxigênio ( $p = 0,032$ ) foram maiores entre os RN do Grupo Precoce (Tabela 2).

Na análise multivariada por regressão logística, realizada para compensar os efeitos da idade gestacional, do peso de nascimento e de outras possíveis interferências sobre as variáveis analisadas, foi observada apenas uma maior incidência de síndrome de escape de ar entre os RN do Grupo Precoce em relação aos do Grupo Intermediário (OR = 6,98; IC95% 1,24-39,37;  $p = 0,028$ ), porém sem diferença em relação

**Tabela 1.** Características demográficas dos três grupos de estudo. Resultados expressos em n (%) ou média  $\pm$  desvio padrão

Características	Grupo Precoce n = 21	Grupo Intermediário n = 26	Grupo Tardio n = 16	Valor p
Idade gestacional (semanas)	26,7 $\pm$ 2,0*	28,0 $\pm$ 2,2*	30,2 $\pm$ 1,3	< 0,01
Peso de nascimento (g)	837 $\pm$ 213*§	1.012 $\pm$ 270*	1.296 $\pm$ 161	< 0,01
Parto cesáreo (%)	14 (66,7%)*	23 (88,5%)	16 (100,0%)	0,017
Múltipara (%)	8 (38,1%)*	11 (42,3%)	10 (62,5%)	0,021
Uso de corticosteroide Pré-natal (%)	12 (57,1%)	15 (57,7%)	12 (75,0%)	0,458
Sexo masculino	8 (38,1%)	14 (53,8%)	8 (50,0%)	0,548
Gestação múltipla	10 (47,6%)*	16 (61,5%)	14 (87,5%)	0,043
Apgar 1º minuto $\leq$ 3	6 (28,6%)	4 (15,4%)	0 (0,0%)	0,061
Apgar 5º minuto $\leq$ 3	1 (4,8%)	1 (3,8%)	0 (0,0%)	0,662

\*  $p < 0,05$  quando comparado ao Grupo Tardio; §  $p < 0,05$  quando comparado ao Grupo Intermediário.

**Tabela 2.** Comparações entre os três grupos de estudo em relação aos desfechos de interesses. Resultados expressos em n (%) ou média  $\pm$  desvio padrão

Desfechos	Grupo Precoce (n = 21)	Grupo Intermediário (n=26)	Grupo Tardio (n=16)	Valor p
Pneumotórax	6 (28,6%)*§	1 (3,8%)	1 (6,3%)	0,033
Pneumomediastino	3 (14,3%)	1 (3,8%)	0 (0,0%)	0,218
Enfisema intersticial	5 (23,8%)*§	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0,019
Mortalidade Neonatal Precoce	4 (19,0%)	6 (23,1%)	0 (0,0%)	0,108
Mortalidade neonatal tardia	5 (23,8%)	6 (23,1%)	0 (0,0%)	0,597
Displasia broncopulmonar	9 (42,9%)	6 (23,1%)	2 (12,5%)	0,119
Hemorragia intracraniana (total)	8 (38,1%)	9 (34,6%)	1 (6,3%)	0,067
Persistência de Canal Arterial	9 (42,9%)	17 (65,4%)	9 (56,3%)	0,302
Retinopatia da prematuridade	12 (57,1%)	11 (42,3%)	3 (18,8%)	0,063
Tempo total de oxigênio (dias)	48,5 $\pm$ 42,5*	30,4 $\pm$ 35,2	18,5 $\pm$ 15,6	0,032
Tempo de ventilação mecânica (dias)	22,3 $\pm$ 19,9*§	10,2 $\pm$ 17,3	5,1 $\pm$ 3,4	0,005
Tempo de internação (dias)	66,2 $\pm$ 45,6	57,7 $\pm$ 43,2	48,8 $\pm$ 19,8	0,414
Número de doses de surfactante				
Uma dose	14 (66,7%)	17 (65,4%)	13 (81,3%)	0,539
Duas doses	7 (33,3%)	9 (34,6%)	3 (18,8%)	

\*  $p < 0,05$  quando comparado ao Grupo Tardio; §  $p < 0,05$  quando comparado ao Grupo Intermediário.

ao Grupo Tardio (OR = 3,72; IC95% = 0,28-49,76; p = 0,321).

Não foram encontradas diferenças em relação ao tratamento precoce com o tratamento realizado entre duas e seis horas de vida, ou com mais de seis horas de vida em relação à mortalidade neonatal, a incidência de displasia broncopulmonar, de hemorragia intracraniana, de persistência de canal arterial, de retinopatia da prematuridade, assim como ao tempo total de uso de oxigênio, de ventilação mecânica ou ao tempo de internação (Tabela 3).

**Tabela 3.** Resultado da análise multivariada por regressão logística e por ANCOVA das variáveis principais e secundárias

Variável dependente	Comparação	Odds ratio (IC 95%)	Valor p
Síndrome de escape de ar <sup>a,h</sup>	Precoce/Intermediário	6,98 (1,23; 39,37)	0,028
	Precoce/Tardio	3,72 (0,28; 49,76)	0,321
Mortalidade neonatal precoce <sup>b,e,g,h,i</sup>	Precoce/Intermediário ou Tardio <sup>‡</sup>	0,04 (0,00; 1,13)	0,059
Displasia broncopulmonar <sup>a,b,i</sup>	Precoce/Intermediário	1,76 (0,39; 8,00)	0,465
	Precoce/Tardio	2,27 (0,20; 25,64)	0,509
Hemorragia intracraniana <sup>a,d,f</sup>	Precoce/Intermediário	1,01 (0,28; 3,69)	0,987
	Precoce/Tardio	6,29 (0,62; 62,50)	0,119
Persistência de canal arterial <sup>a,c,e</sup>	Precoce/Intermediário	0,50 (0,14; 1,79)	0,288
	Precoce/Tardio	0,81 (0,19; 3,43)	0,769
Retinopatia da prematuridade <sup>a,f,h</sup>	Precoce/Intermediário	1,73 (0,49; 6,17)	0,397
	Precoce/Tardio	4,97 (0,71; 34,87)	0,107
<b>Diferença</b>			
Tempo total de oxigênio (dias) <sup>a,f</sup>	Precoce/Intermediário	15,72 (-4,19; 35,63)	0,119
	Precoce/Tardio	22,28 (-1,09; 45,65)	0,061
Tempo de ventilação mecânica (dias) <sup>a,i,j</sup>	Precoce/Intermediário	7,04 (-2,31; 16,39)	0,137
	Precoce/Tardio	3,67 (-9,44; 16,78)	0,577
Tempo de internação (dias) <sup>a,e</sup>	Precoce/Intermediário	13,06 (-10,18; 36,29)	0,265
	Precoce/Tardio	25,25 (-1,23; 52,25)	0,061

\*OR e contrastes ajustados por: <sup>a</sup> paridade; <sup>b</sup> idade da mãe; <sup>c</sup> rotura prematura de membranas; <sup>d</sup> uso de corticoide pré-natal; <sup>e</sup> Apgar 5<sup>o</sup>; <sup>f</sup> gestação múltipla; <sup>g</sup> número de doses de surfactante; <sup>h</sup> idade gestacional; <sup>i</sup> peso de nascimento; <sup>j</sup> Os grupos tratamento intermediário e tardio foram agrupados devido ao baixo número de óbitos. IC: intervalo de confiança.

## DISCUSSÃO

Este estudo visou relacionar, pela primeira vez em nosso meio, os efeitos do momento do tratamento com surfactante exógeno sobre as intercorrências mais frequentes nos RNMBP com diagnóstico de SDR. Verificou-se que o momento do tratamento com surfactante exógeno não interferiu na maioria das variáveis analisadas, exceto por uma maior incidência de síndrome de escape de ar associada ao tratamento com surfactante relacionado nas primeiras duas horas de vida quando comparado ao tratamento realizado entre duas e seis horas de vida. Essa diferença não ocorreu quando se compararam os tratamentos precoce e o tardio.

A principal contribuição desta pesquisa é o fato de retratar a relação entre o momento do tratamento e seus efeitos sobre o RN com SDR em nosso meio. Foi marcante a relação entre uma maior incidência de

síndrome de escape de ar e o tratamento com surfactante realizado nas primeiras duas horas de vida, quando comparado ao tratamento realizado entre duas e seis horas de vida. Também foi intrigante os dados não demonstrarem influência do momento do tratamento em relação às outras variáveis analisadas. Nesse sentido, nossos resultados divergem da meta-análise publicada por Yost e Soll<sup>(5)</sup> reunindo quatro estudos clínicos randomizados (dois utilizando surfactante sintético e dois utilizando surfactante de origem animal). Esta meta-análise demonstrou uma redução na incidência de pneumotórax (RR = 0,70; IC95% = 0,59, 0,82) e de enfisema intersticial pulmonar (RR = 0,63; IC95% = 0,43, 0,93) nos RN randomizados para receber surfactante nas primeiras duas horas de vida em relação ao tratamento tardio (realizado após a segunda hora de vida). Esses autores também demonstraram redução na mortalidade neonatal (RR = 0,87; IC95% = 0,77, 0,99), na doença pulmonar crônica (RR = 0,70; IC95% = 0,55, 0,881) e na variável doença pulmonar crônica ou morte com 36 semanas de idade gestacional corrigida (RR = 0,84; IC95% = 0,75, 0,93), sem diferenças em outras complicações típicas da prematuridade ou da SDR. Por outro lado, os estudos reunidos nesta meta-análise utilizaram diferentes critérios para o momento do tratamento no grupo tardio. A FiO<sub>2</sub> variou de 0,25 a 0,60; a descrição do suporte ventilatório fornecido foi bastante ampla, variando de “necessitando ventilação mecânica” até “pressão média de vias aéreas de 7 cmH<sub>2</sub>O”; mostrando grande heterogeneidade dos casos analisados. Por outro lado, tanto estudos em animais como em humanos têm demonstrado que a administração precoce do surfactante está associada à melhor evolução de várias formas, sendo que a diferença em tempo em que essa melhor evolução é demonstrada parece ser de uma hora ou menos de vida<sup>(12,13)</sup>. Nossos resultados diferem dos demonstrados anteriormente, uma vez que não observamos clara influência do momento do tratamento com surfactante e uma melhor evolução nas principais variáveis analisadas.

O desenho do presente estudo pode ter influenciado em parte os resultados, uma vez que se trata de um estudo retrospectivo, em que não houve adequada randomização dos indivíduos. Desta maneira, é razoável admitir-se que o médico assistente tenderia a prescrever o tratamento com surfactante exógeno mais precocemente para os RN mais prematuros, criando um viés relacionado à idade gestacional e ao peso de nascimento. No entanto, após a regressão logística utilizada para neutralizar os efeitos do peso de nascimento e da idade gestacional nas principais variáveis analisadas, as consequências da falta de randomização foram compensadas. Outro fator que deve ser analisado refere-se ao número total de indivíduos incluídos

no estudo, relativamente pequeno, o que pode ter influenciado negativamente no encontro de diferenças entre os grupos analisados.

O não-encontro de diferenças significativas pode indicar que, em nosso meio, outros fatores associados ao cuidado neonatal possam também influenciar nas principais variáveis analisadas, além do momento do tratamento com surfactante exógeno, sugerindo que a magnitude da importância do momento do tratamento pode não ser tão grande. Nesse sentido é importante salientar que a incidência de parto cesáreo foi maior entre os RN do Grupo Precoce, porém não fica claro o quanto isso influencia no resultado final.

## CONCLUSÕES

Neste estudo retrospectivo e não-randomizado, a administração de surfactante nas primeiras duas horas de vida a RN com SDR necessitando de ventilação mecânica aumentou o risco da ocorrência de síndrome de escape de ar em relação ao tratamento realizado entre duas e seis horas de vida, sem redução na mortalidade neonatal precoce ou tardia e sem modificação na evolução para displasia broncopulmonar, em comparação com o tratamento realizado em períodos mais tardios em relação ao nascimento.

## AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a Elivane da Silva Victor, estatística do Instituto de Ensino e Pesquisa, pelo auxílio nos cálculos estatísticos.

## REFERÊNCIAS

- Halliday HL. History of surfactant from 1980. *Biol Neonate*. 2005;87(4):317-22.
- Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watanabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1980;1(8159):55-9.
- Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care*. 2003;48(3):279-86.
- Halliday HL. Recent Clinical Trials of Surfactant Treatment for Neonates. *Biol Neonate*. 2006;89(4):323-9.
- Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001456.
- Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2007;(4):CD003063.
- Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000510.
- Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001079.
- Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000511.
- Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Syst Rev*. 2000;(2):CD001149.
- 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(4):529-34.
- Krause MF, Hoehn T. Timing of surfactant administration determines its physiologic response in a rabbit model of airway lavage. *Biol Neonate*. 2000;77(3):196-202.
- [No authors listed]. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant--the judgment of OSIRIS. The OSIRIS Collaborative Group (open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency-the role of surfactant). *Lancet*. 1992;340(8832):1363-9.