

# Profilaxia e Tratamento da Síndrome de Dificuldade Respiratória por Imaturidade Pulmonar com Diferentes Surfactantes

V. M. NAVAS SERRANO, M. A. CUEVAS GARCIA, J. A. VILA ÁLVAREZ, V. MARTÍNEZ FERNÁNDEZ, F. MORCILLO SOPENA, A. VALLS I SOLER

*Serviço de Pediatria, Hospital de La Moncloa, Madrid.*

*Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Serviço de Pediatria, Hospital La Fe, Valência.*

*Unidade Neonatal, Departamento de Pediatria, Hospital de Cruces, Bilbao.*

*Publicado previamente nos Anales Españoles de Pediatría (An Esp Pediatr 2002, 56: 40-44)*

## Resumo

**Fundamentos** – O tratamento etiológico da síndrome respiratória (SDR) por imaturidade pulmonar com surfactante exógeno é uma estratégia de eficácia comprovada. Entretanto, admite-se que a eficácia relativa dos diversos preparados tensoactivos, de origem natural ou sintética, poderá ser semelhante.

**Objectivo** – Avaliar se há evidências de que um ou mais preparados tensoactivos podem ser considerados mais eficazes no tratamento e profilaxia da síndrome dificuldade respiratória.

**Métodos** – Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em várias bases de dados, para identificar todos os estudos comparativos dos diferentes compostos tensoactivos.

**Resultados** – Existem dados demonstrando que os surfactantes de origem natural produzem uma melhoria mais rápida da oxigenação, em comparação com os de origem sintética. Também foram observadas taxas de complicações e de mortalidade mais baixas com o emprego de surfactantes naturais. Dos dois surfactantes naturais comercializados na Espanha, o produto de origem porcina (poractant alfa) parece apresentar vantagens sobre o produto de origem bovina (beractant), com uma acção mais rápida, expressa por uma razão de PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> mais favorável dentro das primeiras 24 horas de tratamento. Também existe uma tendência de os pacientes tratados com surfactante porcino apresentarem uma taxa de mortalidade global mais baixa (3%), em comparação com os pacientes tratados com surfactante bovino (12,5%).

**Conclusão** – Não existe nenhuma razão científica que corrobore o uso dos surfactantes sintéticos comercializados actualmente. O surfactante natural de origem porcina pode ser considerado de primeira escolha, embora seja conveniente dispor de mais estudos que confirmem esse achado.

**Palavras-Chave:** Surfactante exógeno, síndrome de dificuldade respiratória (SDR), poractant alfa.

## Summary

### Prophylaxis and Treatment of Respiratory Distress Syndrome with Different Surfactants

**Background** – Etiological treatment of respiratory distress syndrome due to lung immaturity with exogenous surfactant is of proven efficacy. However, it is not clear whether all the exogenous surfactants available, both natural and synthetic, are of equal efficacy.

**Objective** – To evaluate whether there is any evidence to support the efficacy of one exogenous surfactant over that of the others in the prophylaxis and treatment of respiratory distress syndrome.

**Methods** – To identify all the comparative studies of tensoactive compounds, an intensive bibliographic search was performed in several databases.

**Results** – Data were found to corroborate that natural surfactants improve oxygenation more rapidly than synthetic surfactants. Natural surfactants also have lower complication and mortality rates. Of the two natural surfactants available in Spain, the porcine-derived surfactant (poractant-alfa) seems to present some advantages over the bovine-derived surfactant (beractant), such as faster action, expressed as a more favourable PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> ratio during the first 24 hours of treatment. There is also a trend indicating that newborns treated with porcine surfactant have a lower overall mortality rate (3%) compared with those treated with bovine surfactant (12,5%).

**Conclusion** – No scientific evidence supports the current use of commercialised synthetic surfactants. The porcine-derived surfactant can be considered as the preparation of choice, although additional studies confirming this finding would be useful.

**Key-Words:** Exogenous surfactant, respiratory distress syndrome, poractant-alpha.

## Introdução

Na década de 50, Pattle<sup>(1)</sup> descreveu a composição do surfactante pulmonar e assinalou que a sua ausência era um sinal patognomónico da síndrome de dificuldade res-

Correspondência: Dr. A. Valls i Soler

Unidade Neonatal, Hospital de Cruces

Pl. de Cruces, s/n 48903, Baracaldo, Bilbao

E-mail: enadolf@retemail.es

Aceite para publicação em 21/05/2002.

Entregue para publicação em 23/04/2002.

piratória (SDR), também conhecida por doença das membranas hialinas. Os primeiros trabalhos sobre a eficácia do tratamento de reposição com surfactante na SDR foram publicados por Fujiwara e col. <sup>(2)</sup> em 1980. Há mais de dez anos, o tratamento de recém-nascidos com SDR com surfactante pulmonar é uma prática habitual nas unidades de terapia intensiva neonatal, estratégica validada por numerosos estudos clínicos e metanálise.

Entretanto, a eficácia relativa dos diversos preparados de origem natural e sintética tem sido menos estudada.

Recentemente, foi publicado um estudo comparativo <sup>(3)</sup> sobre a eficácia de dois preparados de surfactante no tratamento da SDR, um de origem natural (poractant) e outro de origem sintética (pumactant). As conclusões do artigo parecem concludentes, visto que o grupo de trabalho coordenador do estudo clínico interrompeu os trabalhos ao tomar conhecimento de que a taxa de mortalidade era significativamente maior no grupo de recém-nascidos tratados com pumactant. Por essa razão, será pertinente fazer uma revisão dos diferentes estudos comparativos dos surfactantes, publicados até ao presente, com o objectivo de tentar identificar o surfactante mais eficaz.

### Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Medline, Embase, Biosys e Current Content de 1980 e 2000. Foram encontrados 13 artigos válidos, no total, que fazem referência a estudos comparativos dos diferentes surfactantes em seres humanos. Foram considerados válidos apenas os estudos que, pelo seu desenho, podem ser considerados estudos clínicos prospectivos. Foi realizada uma revisão exaustiva desses artigos.

### Resultados

Os diferentes preparados tensioactivos disponíveis que tem sido empregues na profilaxia e tratamento da síndrome de dificuldade respiratória podem ser classificados como naturais, quando são extraídos de pulmões de mamíferos, fundamentalmente de vacas e porcos (com auxílio de diferentes técnicas de lavados broncoalveolares, triturados e centrifugados), ou como sintéticos (formulados com base em certos fosfolípidos e outros lípidos complexos em proporções semelhantes às observadas nos surfactantes naturais). Os preparados naturais contêm proteínas específicas (SP-B e SP-C), enquanto os sintéticos não as possuem. Outros preparados sintéticos em desenvolvimento, com análogos proteicos ou recombinantes, ainda necessitam de avaliações clínicas sistémicas. Por essa razão eles não foram incluídos nesse estudo.

Dos diversos artigos cujos objectivos foram comparar a eficácia relativa dos diferentes preparados surfactantes, foram incluídos nessa revisão apenas os que, pelo respectivo desenho, podem ser considerados estudos clínicos prospectivos. Nesses estudos clínicos foram avaliados os efeitos imediatos sobre as trocas gasosas (basicamente a oxigenação), as taxas de efeitos adversos e as taxas de complicações a médio e a longo prazo (rotura aérea, persistência do ducto arterial, hemorragia intraventricular, etc.).

Foram considerados os estudos em que a administração de surfactantes foi realizada como uma estratégia tanto profiláctica, como terapêutica.

Comenta-se inicialmente o estudo comparativo aleatório de Da Costa e col. <sup>(4)</sup> que inclui 89 crianças tratadas com um surfactante natural (beractant, Survanta®) ou um surfactante sintético (Exosurf®). Foram comparadas as necessidades de suporte ventilatório após 24 horas de sua administração, a taxa de oxigenação, assim como a incidência de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e mortalidade. Embora não tenham sido encontradas diferenças na taxa de oxigenação, a resposta foi maior e mais rápida no grupo tratado com o beractant; a razão de PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> em 24h foi mais favorável para esse grupo (0,21 para Exosurf®, em comparação com 0,37 para o Survanta®, p<0,05). Não foram encontradas diferenças nas taxas de mortalidade ou DPOC. Foram obtidos resultados semelhantes previamente num estudo retrospectivo <sup>(5)</sup>, com um tamanho de amostra de 77 crianças. O surfactante natural (beractant) apresentou uma acção mais rápida que o sintético, embora não tenham sido encontradas diferenças nas taxas de mortalidade, DPOC ou hemorragia intraventricular.

Em contraste com esses resultados, Kresch e Clive <sup>(6)</sup> publicaram, em 1998, uma metanálise baseada em 13 estudos publicados entre 1976 e 1996 em que são considerados tanto o uso profilático como o emprego terapêutico, assim que a doença é diagnosticada. Esses autores apenas consideraram como objecto de estudo as crianças com peso entre 500g e 2000g e excluíram quatro estudos, porque eles incluíram crianças com mais de 2000g.

Esses autores concluíram que os surfactantes sintéticos não são eficazes para a prevenção da síndrome de dificuldade respiratória. Os surfactantes naturais diminuíram o risco de pneumotórax e DPOC. Foram obtidos resultados semelhantes por Hudak e col. <sup>(7)</sup>. Esses autores avaliaram a eficácia de dois surfactantes (um surfactante de origem animal, o Infasurf®, e um surfactante de origem sintética, o Exosurf®) num estudo multicêntrico em 1126 recém-nascidos. O grupo de crianças tratadas com surfactante natural necessitou de menor suporte ventilatório e as taxas de pneumotórax e de enfisema intersticial foram mais baixas.

**QUADRO I**  
Evolução da taxa de oxigenação após a administração do surfactante

Tempo (h)	0	2	6	12	24	72
Exosurf® (média ± EP)	22,9 (2,2)	16 (1,2)	11,7 (1,2)	8,2 (0,9)	10,1 (1,1)	8,7 (1,5)
Survanta® (média ± EP)	23,9 (2,5)	9,6* (1,2)	4,5** (0,6)	4,6 (0,6)	7 (1,3)	6,6 (1,3)

\*p<0,05, em comparação com o outro grupo; \*\*p<0,01, em comparação com o outro grupo; EP=erro-padrão. Extraído de Da Costa e col.

Halliday<sup>(8,9)</sup> afirma, com base nos resultados de duas metanálises, que os surfactantes de origem animal evidenciam uma ação mais rápida, o que resulta em redução precoce das necessidades de suporte ventilatório. Também existem dados que evidenciam uma incidência menor de retinopatia da prematuridade em crianças tratadas com surfactantes naturais, em comparação com crianças tratadas com surfactantes sintéticos<sup>(8)</sup>. Esse mesmo autor reuniu sete estudos<sup>(9,10)</sup> em que foi demonstrado que a taxa de mortalidade é menor em crianças que receberam um surfactante natural, com uma razão de probabilidade de 0,80 e com um intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,66-0,97. Entretanto, não foi definido com precisão o índice de gravidade dessas crianças em alguns dos estudos considerados, embora se admita que a gravidade dos pacientes seja semelhante em ambos os grupos de tratamento.

Recentemente, foi publicado um estudo comparativo<sup>(3)</sup> entre um surfactante natural (poractant) e um surfactante sintético (pumactant) em que se demonstra que a taxa de mortalidade foi mais elevada em crianças tratadas com o surfactante sintético. O estudo incluiu 212 recém-nascidos de idade gestacional entre 25 e 29 semanas. Aleatoriamente, 105 crianças foram tratadas com o poractant alfa e 107 foram tratadas com o pumactant. A taxa de mortalidade foi claramente favorável ao poractant (14,1 em comparação com 31%; p=0,006; razão de probabilidade (IC 95%) de 0,37 (0,18-0,76). Os autores decidiram interromper o estudo, porque se tornou evidente que as crianças tratadas com o surfactante sintético tinham uma probabilidade maior de falecer.

Por outro lado, também existem alguns estudos que procuram esclarecer qual dos surfactantes de origem animal apresenta mais vantagens na clínica.

**QUADRO II**  
Resultados obtidos em 28 dias após o tratamento de uma série de 73 crianças avaliáveis (33 tratadas com Curosurf® e 40 tratadas com o Survanta®)

	N.º pacientes tratados com o Curosurf®	N.º pacientes tratados com o Survanta® (%)	Razão de Probabilidade	IC 95% da razão de probabilidade	P
Enfisema pulmonar	1 (3)	4 (10)	0,30	0,03 - 3,42	0,33
Pneumotórax	2 (6,1)	5 (12,5)	0,49	0,08 - 2,88	0,43
Hemorragia Intraventricular	7 (21,2)	14 (35)	0,44	0,14 - 1,36	0,15
Displasia broncopulmonar	4 (12,5)	4 (11,4)	1,03	0,21 - 5,21	0,97
Mortalidade	1 (3)	5 (12,5)	0,23	0,02 - 2,54	0,23

É apresentada uma **razão de probabilidade** ajustada e com um intervalo de confiança de 95%. Embora se observe uma tendência favorável no que se refere ao aparecimento de complicações e taxa de mortalidade, não foi observada uma diferença estatisticamente significativa para essas variáveis. Extraída de Speer e col.<sup>(11)</sup>.

Neste sentido, o estudo piloto de Speer e col. <sup>(11)</sup> (Quadro 2) avaliou a eficácia de dois surfactantes naturais poractant alfa e beractant). O estudo incluiu 75 recém-nascidos de peso compreendido entre 700 e 1.500g que receberam aleatoriamente um dos dois preparados. Embora ambos os grupos tenham apresentado uma melhoria da oxigenação e um suporte ventilatório menor, os pacientes tratados com o poractant tiveram uma razão de PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> mais elevada e necessitaram de pressões inspiratórias mais baixas (picos e médias) nas primeiras 24 horas (<0,05). Além disso, as taxas de pneumotórax (6% em comparação com 12,5%) e de hemorragia intraventricular de graus 3-4 (3% em comparação com 12,5%) foram mais baixas no grupo tratado com o poractant. A mortalidade no grupo tratado com o poractant foi 3%, em comparação com 12,5% no grupo tratado com o beractant, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Um outro trabalho realizado por Marco Rived e col. <sup>(12)</sup> analisa a eficácia e morbimortalidade relativa de três tipos de surfactante: um surfactante sintético (Exosurf®) e dois surfactantes naturais (Survanta® e Curosurf®).

As taxas de mortalidade desse estudo foram 14,5%, 21% e 13%, respectivamente.

Finalmente, se forem combinados os dados dos estudos de Speer e col. <sup>(11)</sup> com os de Marco Rived e col. <sup>(12)</sup>, obter-se-á uma população total de 115 casos, 56 tratados com o Curosurf® e 59 tratados com o Survanta®. Nos pacientes tratados com o surfactante porcino foram registrados quatro óbitos, em comparação com nove do grupo que recebeu o surfactante bovino.

## Discussão

Analisando os resultados dos diferentes estudos comparativos publicados, pôde observar-se que os surfactantes naturais são mais eficazes que os sintéticos, no que se refere aos parâmetros de oxigenação e necessidades de suporte ventilatório, como demonstraram os estudos de Da Costa e col. <sup>(4)</sup> e de Malathi. A essas vantagens é preciso acrescentar benefícios adicionais observados noutros estudos, como a menor incidência de pneumotórax, enfisema e DPOC em crianças tratadas com surfactantes naturais <sup>(6, 7)</sup>. Além disso, segundo Kresch e Clive <sup>(6)</sup>, os surfactantes sintéticos não são eficazes na profilaxia da SDR.

Esses achados possivelmente podem ser explicados pela diferente composição dos princípios activos. Os surfactantes de origem animal contêm proteínas, como a SP-B e SP-C, que são responsáveis por facilitar a sua absorção ou dispersão na superfície alveolar o que lhes confere maior rapidez de acção, em comparação com

os de origem sintética, que não possuem essas proteínas. Talvez se esses tipos de proteína específica forem acrescentados aos preparados sintéticos, essas diferenças pudessem ser anuladas. O facto de os surfactantes naturais diminuírem as taxas de pneumotórax, enfisema e DPOC, resultou positivamente na menor taxa de mortalidade global, como demonstram Halliday <sup>(8, 10)</sup> e Ainsworth e col. <sup>(3)</sup>.

O próprio Halliday <sup>(10)</sup> estima que o uso dos surfactantes naturais produz uma redução na probabilidade de morte de 20%. Analisando detalhadamente a sua metanálise, que incluiu um total de 3.576 recém-nascidos tratados, a razão de probabilidade (IC 95%) para a variável mortalidade é de 0,80 (0,66-0,97) a favor dos surfactantes naturais; por outras palavras, com o tratamento com surfactantes naturais, obtém-se uma sobrevida adicional por cada 42 crianças tratadas. Ainsworth e col. <sup>(3)</sup> corroboram esses dados, quando obtiveram uma taxa de mortalidade significativamente menor nas crianças tratadas com o Curosurf® (14,1%) que nas crianças tratadas com o Exosurf® (31%). Assim, as crianças tratadas com o primeiro produto tinham um risco de óbito três vezes menor que as crianças tratadas com o segundo agente. Com base nesses resultados, os investigadores não consideraram ético continuar o estudo clínico e solicitaram à comissão de ética que interrompesse o estudo, circunstância pouco habitual nos estudos clínicos de fase III, excepto em casos excepcionais, quando os dados preliminares evidenciarem um claro prejuízo para algum dos grupos tratados com um determinado fármaco.

Todos os estudos revistos forneceram evidências a favor do uso de surfactantes naturais, em detrimento dos surfactantes sintéticos. Entre os surfactantes naturais, também foram assinaladas algumas diferenças. No estudo realizado por Speer e col. <sup>(11)</sup>, o tratamento com o poractant produziu uma melhoria mais rápida da oxigenação e um suporte ventilatório menor, assim como taxas mais baixas de pneumotórax, hemorragia intraventricular e de mortalidade no grupo tratado com o Curosurf®. Embora essas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas, os autores fizeram comentários muito interessantes. Assim, para demonstrar uma redução significativas das taxas de mortalidade e/ou DPOC de 15% a 25%, com uma probabilidade de 5%, seria necessária uma amostra de 708 recém-nascidos.

Entretanto, se considerarmos apenas a variável mortalidade, seriam necessários 204. Em resumo, no grupo tratado com o poractant, seriam registados teoricamente três óbitos, em comparação com 13 no grupo tratado com o beractant. Isso pressupõe menos dez óbitos no grupo tratado com o poractant, 23% menos. O risco de morte expresso como razão de probabilidade (IC 95%) seria de 4,82 (1,33-17,5), o que corresponde a probabilidade de morrer quase cinco vezes mais elevada nas

crianças tratadas com o beractant. Entretanto, é preciso ter cautela para interpretar esse cálculo teórico, já que a causa de morte certamente não apenas teria relação com a variável «surfactante», mas também com outras variáveis difíceis de ponderar, como a presença de sepsis, presença de anomalias congénitas, surgimento de doença pulmonar, etc.

No caso hipotético de combinação dos resultados de Speer e col.<sup>(11)</sup> com os do grupo de Marco Rived e col.<sup>(12)</sup>, obter-se-á uma taxa de mortalidade global com o beractant duas vezes maior que com o poractant. Esse dado teórico não deve levar-nos a tirar conclusões precipitadas, já que ambos os trabalhos não são metodologicamente equiparáveis. O trabalho espanhol apresenta alguns inconvenientes para que se tirem conclusões definitivas, como o número escasso da amostra e uma série de variáveis que não são completamente coincidentes nos três grupos, como a procedência dos pacientes, horas de vida no início do tratamento e métodos de administração.

A diferença entre os preparados de origem bovina e porcina pode residir nas diferenças de concentração existente em cada um deles. Assim, o preparado porcino tem uma concentração de 80 mg/ml do ingrediente activo, enquanto o de origem bovina é de três vezes mais diluído (25 mg/ml). Disso resulta que, ao administrar a dose precisa, podem surgir problemas com o último, em consequência do maior volume a ser instilado<sup>(11)</sup>. Speer e col.<sup>(11)</sup> sugerem que essas diferenças podem ser relacionadas também com a composição diferente dos preparados, o que potencialmente lhes confere diferentes características biofísicas. Ambos os preparados são extraídos por trituração dos pulmões dos animais e um procedimento posterior de lavagem e extracção com solventes orgânicos. Por meio desses procedimentos, são eliminados os componentes hidrófilos do surfactante, incluindo as proteínas SP-A e SP-D, permanecendo apenas os componentes hidrófobos, dos quais 1% corresponde a SP-B e SP-C. No caso do poractant, existe um outro processo adicional de purificação em que se emprega uma técnica de cromatografia em gel líquido, que elimina o triacilglicerol, colesterol e os seus ésteres. Em contraposição, no caso do beractant, ao purificado acrescentam-se o dipalmitoilfosfatidilcolina, triacilglicerol e ésteres de colesterol. Não fica claro qual é a importância dessa composição diferente nas propriedades fisiológicas observadas *in vivo*. Segundo Nohara e col.<sup>(13)</sup>, a compressibilidade *in vitro* da película do surfactante bovino é reduzida, em comparação com o surfactante porcino, quando se acrescenta aos primeiros lípidos sintéticos. Entretanto, é difícil objectivar se esse facto isolado pode ter transcendência, para explicar o comportamento desigual na aplicação clínica.

Quando se comparam esses dois surfactantes naturais, às vezes, faz-se referência aos aspectos de custo-

-benefício. Sem realizar uma análise minuciosa, pode comprovar-se que o gasto farmacêutico por paciente é um pouco menor, a médio prazo, com o surfactante porcino. Essa diferença pode ser um pouco mais favorável, se for empregue a dose de 200 mg/kg como dose inicial, já que, em muitos casos, essa dose pode ser suficiente, não sendo necessárias doses adicionais. No estudo de Speer e col.<sup>(11)</sup>, esse facto é mencionado. Na sua série, 49% das crianças tratadas com poractant receberam uma dose única, 33% precisaram de duas doses e 18% precisaram de 3 doses. No grupo tratado com o beractant, os valores foram de 38%, 22% e 20%, respectivamente, e mais 20% necessitaram de uma quarta dose.

Em conclusão, os preparados de surfactantes de origem natural são, segundo os resultados dos diferentes estudos analisados, mais rápidos na sua acção terapêutica que os sintéticos. Também são mais eficazes e sua utilização está associada a incidência menor de lesões secundárias ao surgimento ao síndrome dificuldade respiratória, como pneumotórax e DPOC. Demonstrou-se adicionalmente uma taxa menor de retinopatia da prematuridade em crianças tratadas com surfactantes naturais. Os surfactantes sintéticos não parecem ser eficazes na profilaxia da síndrome de dificuldade respiratória. Por essa razão, não parece justificado continuar a empregar os preparados tensioactivos actuais de origem sintética, sempre que estejam disponíveis os surfactantes naturais. Dos surfactantes naturais comercializados na Espanha, o de origem porcina talvez possa ser considerado de primeira escolha, levando-se em consideração que ele age mais rapidamente e que isso evitaria um número maior de óbitos, em comparação com o surfactante bovino. Entretanto, seria necessário realizar um estudo clínico duplo-cego e prospectivo, para poder confirmar essas diferenças; o tamanho da amostra deve ser de 204 pacientes. Se se confirmar que no nosso meio o surfactante porcino possui uma relação de custo-benefício melhor, como parece, estaria justificado seu uso como agente de primeira escolha.

#### Bibliografia

1. Pattle RE. Properties, function and origin of the alveolar lining lays. *Nature (Lond)* 1955; 176: 1125-6.
2. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *LANCET* 1980; 1: 64-8.
3. Ainsworth SB, Beresford M, Milligan DW, Shaw NJ, Matthews JN, Fenton AC et al. Pumactant and poractant alfa for treatment of respiratory distress syndrome in neonates born at 25-29 weeks' gestation: A randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1387-92.
4. Da Costa DE, Pai MGK, Al Khusaiby SM. Comparative trial of artificial and natural surfactants in the treatment of respiratory distress syndrome of prematurity: experiencies in a developing country. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 312-7.

5. Malathi I. Differences in immediate and short-term outcome of premature neonates treated with two types of exogenous surfactant preparation. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24: 781-4.
6. Kresch MJ, Clive JM. Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams. *J Perinatol* 1998; 18: 276-83.
7. Hudak ML, Farrell EE, Rosenberg AA, Jung AL, Auten RL, Durand DJ et al. A multicenter randomized, masked comparison trial of natural versus synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1996; 128: 396-406.
8. Halliday HL. Natural vs synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs* 1996; 51: 226-37.
9. Halliday HL. Synthetic or natural surfactants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 233-7.
10. Halliday HI. Overview of clinical trials comparing natural and synthetic surfactants. *Biol Neonate* 1995; 67 (Suppl 1): 32-47.
11. Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkötter E, Roll C, Hanssler L et al. Randomized clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1995; 72-F8-F13.
12. Marco Rived A, Marco Tello A, Martínez Martínez JM, Beltrán Cruxells JJ, Rebaje Moise V, Rite Montañes S et al. Tratamiento del SDRI con diferentes tipos de surfactante exógeno, estudio comparativo. *An Esp Pediatr* 1995; 73: 146.
13. Nohara K, Berggren P, Curstedt T, Grossman G, Nilsson R, Robertson B. Correlations between physical and physiological properties of various preparations of lung surfactant. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 321-35.