

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
DOUTORADO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**USO DE SURFACTANTE EM
MODELO EXPERIMENTAL DE
SÍNDROME DE ASPIRAÇÃO DE
MECÔNIO**

Mauricio Obal Colvero
mcolvero@terra.com.br

Tese de Doutorado em Pediatria e
Saúde da Criança

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori
hfiori@pucrs.br

Porto Alegre, Março de 2009.

Dedicatória

À minha esposa Aline e ao meu filho Thiago.

Agradecimento Especial

Ao Dr. Jéferson Braga Silva e à equipe do Centro de Cirurgia Experimental pelo apoio incondicional na realização dos experimentos.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof Dr Renato Machado Fiori** pela confiança, disponibilidade e incentivo à pesquisa;

Ao **Dr Humberto Holmer Fiori** pela disponibilidade, orientação e dedicação;

Ao **CAPES** pela disponibilização de bolsa de pesquisa;

Ao **Dr Jorge Hecker Luz** pelo apoio técnico, disponibilidade e paciência;

Ao **Dr Manoel Ruttkai Pereira** pela participação e dedicação ao estudo;

Aos bolsistas **Carol, André e Fabiane** pela participação efetiva na pesquisa;

Ao **Hospital São Lucas da PUCRS** pelo apoio dado a essa pesquisa;

À empresa **Languiru** pelo fornecimento dos porcos recém-nascidos;

À empresa **Farmalab-Chiesi** pelo fornecimento do surfactante Curosurf®;

Ao **Dr Marcelo Saldanha** pelo apoio técnico;

À secretária da Pós-Graduação **Carla Rothmann** pela ajuda e disponibilidade.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE TABELAS.....	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
RESUMO	X
ABSTRACT	XI
CAPÍTULO I.....	1
REFERENCIAL TEÓRICO	2
<i>APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL.....</i>	<i>4</i>
<i>FISIOPATOLOGIA.....</i>	<i>6</i>
<i>ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS</i>	<i>11</i>
<i>PREVENÇÃO.....</i>	<i>123</i>
<i>TRATAMENTO</i>	<i>14</i>
<i>SURFACTANTE.....</i>	<i>17</i>
<i>LAVADO BRONCOALVEOLAR.....</i>	<i>22</i>
<i>LAVADO BRONCOALVEOLAR COM SURFACTANTE DILUÍDO.....</i>	<i>24</i>
<i>LAVADO BRONCOALVEOLAR COM DOSE COMPLEMENTAR DE SURFACTANTE.....</i>	<i>30</i>
<i>PROGNÓSTICO</i>	<i>35</i>
<i>Referências</i>	<i>41</i>
JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	51
OBJETIVOS	53
<i>Objetivo Geral</i>	<i>54</i>
<i>Objetivos Específicos</i>	<i>54</i>
CAPÍTULO II.....	55
MATERIAL E MÉTODO	56
<i>MATERIAL E MÉTODO DO ESTUDO</i>	<i>57</i>
<i>Ética.....</i>	<i>66</i>
<i>Análise Estatística</i>	<i>66</i>
<i>Referências</i>	<i>67</i>
CAPÍTULO III.....	68
<i>INTRODUÇÃO</i>	<i>69</i>
<i>MATERIAL E MÉTODO</i>	<i>72</i>
<i>Análise Estatística</i>	<i>75</i>
<i>RESULTADOS</i>	<i>75</i>
<i>Dados Gerais</i>	<i>75</i>
<i>Análise do Volume Recuperado na Aspiração</i>	<i>77</i>
<i>Análise Gasométrica.....</i>	<i>78</i>
<i>Pressão Parcial de Oxigênio (PaO₂)</i>	<i>78</i>
<i>Varição da PaO₂ (ΔPaO₂).....</i>	<i>79</i>
<i>Pressão Parcial de Gás Carbônico (PaCO₂).....</i>	<i>80</i>
<i>DISCUSSÃO</i>	<i>83</i>

<i>Referências</i>	88
CAPÍTULO IV	94
CONCLUSÕES	95
CAPÍTULO V	97
GRÁFICOS E RESULTADOS COMPLEMENTARES	98
APÊNDICE	101
<i>Banco de dados</i>	102

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

FIG 1- ÁREA DE PULMÃO PORCINO PRESERVADO E CORTE HISTOLÓGICO DE PULMÃO PORCINO COM REAÇÃO INFLAMATÓRIA INTENSA.....	12
FIG 2- EVOLUÇÃO DA MÉDIA DA PAO ₂ DURANTE O ESTUDO NOS DIFERENTES GRUPOS	33
FIG 3- "BOX-PLOT" DA CONTAGEM TOTAL DE CÉLULAS NOS TRÊS GRUPOS AO TÉRMINO DO ESTUDO.....	33

Capítulo II

FIG 1 - ANESTESIA LOCAL REALIZADA ANTES DA TRAQUEOSTOMIA.....	57
FIG 2 - INCISÃO DA PELE.....	58
FIG 3- DISSECÇÃO DA TRAQUÉIA	58
FIG 4- INCISÃO DO ANEL TRAQUEAL	59
FIG 5- INSERÇÃO DA CÂNULA TRAQUEAL.....	59
FIG 6- ANIMAL TRAQUEOSTOMIZADO	60
FIG 7- CATETER UMBILICAL ARTERIAL E VENOSO.....	60
FIG 8- ANIMAL PREPARADO PARA O INÍCIO DO ESTUDO.....	61
FIG 9- INSTILAÇÃO DO MECÔNIO NA TRAQUÉIA	62
FIG 10- VENTILAÇÃO COM PRESSÃO POSITIVA.....	62
FIG 11- ADMINISTRAÇÃO DE SORO FISIOLÓGICO PARA O LAVADO BRONCOALVEOLAR	64
FIG 12- ASPIRADOR ELÉTRICO COM RESERVATÓRIO (ASPIRAMAX – NS INDÚSTRIA DE APARELHOS MÉDICOS LTDA – SÃO PAULO – BRASIL)	63
FIG 13 - ASPIRAÇÃO TRAQUEAL APÓS LAVADO BRONCOALVEOLAR.....	64
FIG 14 - LABORATÓRIO DE CIRURGIA EXPERIMENTAL DO HSL / PUC.....	65

Capítulo III

FIG 1 – EVOLUÇÃO DA MÉDIA DA PAO ₂ DURANTE O ESTUDO NOS DIFERENTES GRUPOS.....	79
FIG 2- EVOLUÇÃO DA MÉDIA DA PACO ₂ DURANTE O ESTUDO NOS DIFERENTES GRUPOS.....	80

Capítulo V

FIG 1 - EVOLUÇÃO DA MÉDIA DO PH DURANTE O ESTUDO NOS DIFERENTES GRUPOS	100
--	-----

LISTA DE TABELAS

Capítulo I

TAB 1 – RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS DE SURFACTANTE EM SAM.....	22
TAB 2- RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS EM ANIMAIS DE LBA COM SURFACTANTE EM SAM	29
TAB 3- RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS EM HUMANOS DE LBA COM SURFACTANTE EM SAM	29

Capítulo III

TAB 1 - CARACTERÍSTICAS INICIAIS DOS 15 PORCOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS POR GRUPO.	76
TAB 2- CARACTERÍSTICAS GASOMÉTRICAS ANTES E APÓS A INSTILAÇÃO DO MECÔNIO NAS VIAS AÉREAS.....	77
TAB 3- DADOS GASOMÉTRICOS DOS GRUPOS DE PORCOS RECÉM-NASCIDOS COM SAM (GRUPO CONTROLE X GRUPO LBA SEGUIDO DE DOSE DE SURFACTANTE.....	79
TAB 4- DADOS GASOMÉTRICOS DOS GRUPOS DE PORCOS RECÉM-NASCIDOS COM SAM (GRUPO CONTROLE X GRUPO LBA SEM SURFACTANTE ADICIONAL.....	80
TAB 5- DADOS GASOMÉTRICOS DOS GRUPOS DE PORCOS RECÉM-NASCIDOS COM SAM (GRUPO CONTROLE X GRUPO SURFACTANTE SEM LBA	81

Capítulo V

TAB 1- DADOS GASOMÉTRICOS DOS GRUPOS DE PORCOS RECÉM-NASCIDOS COM SAM	97
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

A-aDO₂ – gradiente alvéolo-arterial de oxigênio

a/A PO₂ – razão da pressão parcial de oxigênio arterial-alveolar

CO₂ – dióxido de carbono

CPAP - pressão positiva contínua nas vias aéreas (*continuous positive airway pressure*)

CTC - contagem total de células

ΔPaO₂ – variação da pressão parcial arterial de oxigênio

ECMO - membrana de oxigenação extra-corpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*)

FiO₂ – fração inspirada de oxigênio

FNT-α - fator de necrose tumoral alfa

HPPRN – hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

IM – intramuscular

IL-1 – interleucina 1

IL-6 – interleucina 6

IO – índice de oxigenação

IP - intraperitoneal

IV – intravenosa

LBA – lavado broncoalveolar

O₂ - oxigênio

PaCO₂ – pressão parcial arterial de dióxido de carbono

PaO₂ – pressão parcial arterial de oxigênio

PAO₂ – pressão alveolar de oxigênio

PEEP - pressão positiva expiratória final (*positive end-expiratory pressure*)

PIP - pressão positiva inspiratória (*positive inspiratory pressure*)

SARA – síndrome da angústia respiratória do adulto

SAM - síndrome de aspiração de mecônio

V/Q – ventilação / perfusão

RESUMO

Introdução: apesar de estar ocorrendo com menos frequência, a síndrome de aspiração de mecônio ainda é uma causa comum de insuficiência respiratória em recém-nascidos a termo. Devido à inativação do surfactante pelo mecônio, o lavado broncoalveolar e a reposição de surfactante vêm sendo estudados nos últimos anos.

Objetivo: avaliar o efeito do lavado broncoalveolar com surfactante diluído e dose complementar de surfactante em modelo animal de síndrome de aspiração de mecônio.

Métodos: foram utilizados 25 porcos a termo recém-nascidos, sendo ventilados com parâmetros fixos durante todo o estudo. Após a indução da aspiração de mecônio com 5ml/kg de mecônio a 20%, os animais foram randomizados em 4 grupos: grupo I (n=9) - controle; grupo II (n=6) - lavado broncoalveolar com surfactante diluído (15ml/kg); grupo III (n=5) - lavado broncoalveolar com surfactante diluído (15ml/kg) seguido de dose complementar de surfactante (Curosurf® 100mg/kg); e grupo IV (n=5) - dose de surfactante (Curosurf® 100mg/kg) sem lavado broncoalveolar. As gasometrias arteriais foram coletadas 30 minutos e 3 horas após a administração do mecônio.

Resultados: houve melhora significativa da ΔPaO_2 na gasometria coletada 30 minutos após a indução da síndrome de aspiração de mecônio apenas no grupo III comparativamente ao grupo I [ΔPaO_2 44 ± 27 e 10 ± 11 , respectivamente ($p=0,005$)]. Após 3 horas da intervenção, manteve-se uma melhora na oxigenação apenas do grupo III comparativamente ao grupo controle [ΔPaO_2 69 ± 65 e 12 ± 21 , respectivamente ($p=0,03$)].

Conclusão: a realização de lavado broncoalveolar com surfactante diluído seguida de dose complementar de surfactante melhora a oxigenação em curto prazo em modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio.

Unitermos: aspiração de mecônio, surfactantes pulmonares, lavado broncoalveolar, neonatologia, doenças de recém-nascidos, suínos, modelos experimentais.

ABSTRACT

Introduction: although it is becoming less frequent, meconium aspiration syndrome is still a common cause of severe respiratory distress in term neonates. Meconium has an inhibitory effect over the surfactant system and the bronchoalveolar lavage and surfactant replacement have been studied in recent years.

Objective: to evaluate the effect of bronchoalveolar lavage with diluted surfactant followed by a supplementary dose of surfactant in a piglet model of meconium aspiration syndrome.

Methods: 25 newborn piglets were used in the study. The animals were artificially ventilated with fixed settings throughout the study. After instillation of 5ml/kg of meconium diluted to 20% in isotonic saline, the piglets were randomized in the following groups: group I (n=9) - control; group II (n=6) - bronchoalveolar lavage with diluted surfactant (15ml/kg); group III (n=5) - bronchoalveolar lavage with diluted surfactant (15ml/kg) followed by a supplementary dose of surfactant (Curosurf® 100mg/kg); and group IV (n=5) – dose of surfactant without bronchoalveolar lavage. Arterial blood gases sample were obtained 30 minutes and 3 hours after the inhalation of meconium.

Results: values for ΔPaO_2 were significantly higher at 30 min after meconium aspiration in the animals from group III compared to group I [ΔPaO_2 44 \pm 27 and 10 \pm 11 respectively (p=0,005)]. Three hours after the intervention, the oxygenation in group III was also better than in the control group [ΔPaO_2 69 \pm 65 e 12 \pm 21, respectively (p=0,03)].

Conclusion: bronchoalveolar lavage with diluted surfactant followed by a supplementary dose of surfactant improves oxygenation in experimental piglet model of meconium aspiration syndrome.

Key-words: meconium aspiration, pulmonary surfactants, bronchoalveolar lavage, neonatology, newborn diseases, pigs, experimental models

CAPÍTULO I

REFERENCIAL TEÓRICO

A Síndrome de Aspiração de Mecônio (SAM) está associada a uma importante morbidade respiratória no período neonatal.(1-3) O mecônio está presente no líquido amniótico em cerca de 5 a 20% dos partos,(3-9) sendo que cerca de 1 a 5% dos recém-nascidos com líquido amniótico meconial desenvolverão SAM.(5, 7, 8) Destes, 25 à 60% necessitam de ventilação mecânica, dos quais 3 à 12% não respondem à terapêutica instituída e evoluem para óbito.(7, 8, 10, 11) Nas últimas décadas, ocorreu uma redução na incidência de SAM, pelo menos em países desenvolvidos.(2) A aparente redução no risco de ocorrer SAM está relacionada ao melhor manejo obstétrico, especialmente evitando-se a pós-maturidade e partos prolongados com sofrimento fetal.(2) A SAM grave é uma das principais indicações de uso de membrana de oxigenação extra-corpórea (*extracorporeal membrane oxygenation* - ECMO),(1, 3, 5) perfazendo cerca de 35% das indicações do procedimento.(11) A ECMO é extremamente onerosa, invasiva e não está disponível em nosso meio.

A presença do mecônio no líquido amniótico é mais comum quanto maior a idade gestacional e em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional.(12) Nas gestações com mais de 42 semanas, ocorre em aproximadamente 30% dos partos,(9) sendo que a incidência de SAM grave, com necessidade de ventilação mecânica, com essa idade gestacional é de 1,42 casos para cada 1000 nascidos vivos, segundo um recente estudo populacional.(2, 6) Outros fatores de risco associados à SAM incluem mecônio espesso, sofrimento fetal e escore de Apgar < 7 no primeiro e quinto minutos, pré-natal com menos de 5 consultas, parto domiciliar, macrossomia, pH da artéria umbilical <7,15 e presença de mecônio na traquéia.(2, 8) O parto cesariano também está associado a um aumento na incidência de SAM.(2)

Mesmo após aspiração das vias aéreas pelo obstetra e pelo pediatra, alguns bebês que nascem com líquido amniótico meconial desenvolvem SAM.(5) Seu tratamento é

inespecífico e consiste no suporte ventilatório necessário e manejo das complicações.(11) Apesar de haver um risco aumentado de ocorrência de pneumotórax e necessidade de ventilação mecânica e oxigenioterapia prolongadas, os fatores que contribuem para uma evolução complicada da doença são pouco conhecidos.(2)

Diversas novas terapias vêm sendo estudadas para o manejo da SAM, entre elas drogas antiinflamatórias,(13, 14) ventilação de alta frequência,(15-17) óxido nítrico,(18) ventilação líquida com perfluorocarbono,(19-21) entre outras.(22) Mais da metade dos recém-nascidos com SAM grave recebem surfactante, ventilação de alta frequência ou óxido nítrico.(2) Entretanto, nenhuma dessas terapêuticas mostrou-se significativamente eficaz no manejo da SAM. Uma vez que o mecônio atinge e danifica as vias aéreas inferiores, um tratamento com o objetivo de remover o mecônio e restabelecer a função do surfactante inibido pelo mecônio parece promissor.(3, 23) Com o objetivo de diminuir a obstrução mecânica da via aérea causada pelo mecônio e reverter seu efeito inibitório sobre o surfactante,(24) a reposição de surfactante e o lavado broncoalveolar (LBA) vêm sendo estudados nos últimos anos e têm mostrado benefícios.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

A SAM pode se apresentar desde uma disfunção respiratória leve até um quadro grave que evolui para a morte, apesar do manejo clínico adequado.(8) A SAM, tipicamente, apresenta-se com disfunção respiratória, taquipnéia, gemência, batimento de asas do nariz, tempo expiratório prolongado e hipoxemia, logo após o nascimento, em um recém-nascido com história de líquido amniótico meconial.(2) Outros achados incluem impregnação por mecônio nas unhas, cabelos e cordão umbilical, ou ainda presença de mecônio espesso abaixo das cordas vocais na aspiração traqueal sob visualização direta.(6)

A presença de mecônio na traquéia está significativamente associada à SAM na maioria dos estudos.(25-27) Os recém-nascidos podem apresentar características somáticas de pós-maturidade e manifestações variadas de asfixia perinatal. O aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax ou tórax em barril, devido à doença obstrutiva das vias aéreas, é comum na SAM. A ausculta pulmonar é inespecífica e podem ser auscultados estertores difusos e diminuição de murmúrio devido à presença de atelectasia ou pneumotórax. Os casos mais leves podem ser confundidos com taquipnéia transitória do recém-nascido.(8)

Entre as complicações mais freqüentes e graves destacam-se o pneumotórax e a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN), que é observada em mais da metade dos pacientes com SAM grave.(6, 8) Além disso, achados diversos relacionados à asfixia podem ser encontrados, entre eles a hipotensão, coagulação intravascular disseminada, acidose metabólica, anemia, insuficiência cardíaca, crises convulsivas, entre outros. As alterações metabólicas encontradas podem ser decorrência da asfixia, tais como hipoglicemia e hipocalcemia. A hemorragia pulmonar, em casos graves de SAM, é um achado freqüente.(28)

Radiologicamente, a SAM apresenta-se com infiltrados grosseiros, áreas de consolidação alternadas com áreas de hiperinsuflação e, em 30% dos casos, pode haver derrame pleural. Há um risco aumentado de pneumotórax, acometendo cerca de 5 a 10% dos pacientes gravemente enfermos.(2) As radiografias de tórax são alteradas em mais de metade dos recém-nascidos com mecônio abaixo das cordas vocais, contudo, menos de 50% dos pacientes com alterações radiológicas apresentam disfunção respiratória significativa. A gravidade das alterações radiológicas pode não estar correlacionada com a gravidade da doença clínica.(6)

Outros exames necessários incluem gasometrias seriadas, hemograma, culturais e pesquisa de *Listeria monocitogenes*, especialmente nas gestações abaixo de 34 semanas.

FISIOPATOLOGIA

O mecônio aparece primeiramente no íleo fetal, entre a décima e a décima-sexta semanas de gestação, como um líquido viscoso e esverdeado composto por secreções gastrointestinais, restos celulares, sucos gástrico e pancreático, muco, sangue, lanugo e vérnix. O mecônio é composto em aproximadamente 72 a 80% de água. A composição do seu peso seco consiste de mucopolissacarídeos e, em menor quantidade, de proteínas e lipídios.(6) Apesar do mecônio intestinal aparecer bem precocemente no intestino fetal, a presença de mecônio no líquido amniótico raramente ocorre antes das 38 semanas de gestação.(6)

A associação entre líquido amniótico meconial e sofrimento fetal é bastante controversa; para alguns autores a eliminação do mecônio pelo feto ainda na cavidade uterina ocorre devido a um aumento no peristaltismo intestinal secundário à hipoxemia e sofrimento fetal. Para outros, a compressão abdominal durante o trabalho de parto e o reflexo vagal secundário à compressão do pólo cefálico explicariam a presença do mecônio no líquido amniótico, sem necessariamente representar sofrimento fetal.(10) Os antecedentes maternos mais freqüentemente observados são a hipertensão arterial, doença cardiovascular ou pulmonar crônica, hipotensão aguda, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, parto laborioso, presença de circular, prolapso ou nó de cordão e apresentação pélvica.

Nos partos em que se observa a presença de mecônio no líquido amniótico, os primeiros movimentos respiratórios do recém-nascido fazem com que o mecônio migre das vias aéreas centrais para a periferia dos pulmões.(29) Devido ao poder de aderência do mecônio e à pouca eficácia do sistema mucociliar de expeli-lo das vias aéreas, o mecônio pode depositar-se nos pulmões com muita facilidade.(1, 7)

A fisiopatologia da SAM está relacionada, inicialmente, à obstrução de pequenas vias aéreas por partículas de mecônio. Essa obstrução leva a um aumento da resistência expiratória, diminuição da complacência pulmonar, hipoxemia, hipercapnia e acidose.(3, 7) A obstrução da via aérea ocasiona o surgimento de múltiplas áreas de atelectasia pulmonar, seguida de pneumonite química mediada por leucócitos, enzimas e interleucinas e, possivelmente, a ocorrência de infecção bacteriana secundária.(5, 7, 30) Como consequência desse processo, podem ocorrer graus variados de edema intersticial, por aumento na permeabilidade vascular, vasoconstrição arterial pulmonar, exsudação protéica para dentro dos alvéolos, redução da complacência pulmonar, seguida de hipertensão pulmonar persistente e insuficiência respiratória grave.(23)

O processo inflamatório tem um papel importante na fisiopatogenia da SAM. Entretanto, os mecanismos envolvidos na resposta inflamatória não são totalmente compreendidos.(31) O mecônio é uma substância tóxica que danifica o epitélio respiratório e causa uma reação inflamatória leucocitária importante.(31) Quando o mecônio está presente no líquido amniótico, pode causar ulceração e necrose do cordão umbilical, placenta e membranas fetais.(32) Já nas primeiras horas após a exposição das células pulmonares ao mecônio,(7, 30) ocorre uma ativação dos macrófagos locais seguida de infiltração de neutrófilos ativados que desencadeiam uma cascata de eventos. Tais achados já foram demonstrados em modelos experimentais de SAM 6 horas após a instilação do mecônio.(23, 30)

Em um estudo realizado recentemente por Korhonen et al. foi investigado o tipo de reação inflamatória causada pelo mecônio em 31 porcos recém-nascidos.(23) O mecônio ou solução salina (grupo controle) foram instilados no pulmão direito dos porcos, sendo procedida análise do tecido pulmonar e do lavado broncoalveolar (LBA) após 12 horas. No grupo que recebeu mecônio houve um aumento no escore de dano tecidual na análise

histológica e, no LBA, houve aumento da atividade da mieloperoxidase e também do número total de células inflamatórias.

Além dos achados citológicos, também ocorre liberação de radicais livres do oxigênio e aumento na produção de mediadores inflamatórios,(23, 33) tais como o fator de necrose tumoral alfa (FNT α), interleucinas 1 β , 6 e 8, e redução da interleucina 10, um mediador com características antiinflamatórias.(34)

Foi demonstrado que na composição do mecônio encontram-se diversos mediadores inflamatórios quando analisado *in vitro*,(31, 32, 34, 35) inclusive citocinas potencialmente quimiotáticas como a interleucina 8. Tais achados poderiam explicar como o mecônio desencadeia o processo inflamatório e a pneumonite química encontrada na SAM.(31) Sugere-se que, diferentemente de modelos experimentais de pneumonite química, onde ocorre uma intensa reação inflamatória generalizada,(36) na SAM ocorreria uma reação inflamatória mais localizada, restrita às regiões pulmonares em contato direto com o mecônio.(23) Apesar de haver diversos estudos tentando elucidar os mecanismos inflamatórios na SAM, a extensão e a significância da inflamação no tecido pulmonar no desencadeamento da SAM ainda são pouco conhecidas.(23)

Em relação ao mecanismo obstrutivo ocasionado pelo mecônio na via aérea, um estudo com mecônio marcado com radioisótopo demonstrou que o mecônio move-se distalmente na via aérea na primeira hora após sua administração,(37) tornando-se inacessível na aspiração após esse período. A presença do mecônio nas vias aéreas inferiores gera um mecanismo de válvula secundário à obstrução parcial da via aérea.(9, 29, 38) Ou seja, em muitas unidades alveolares a obstrução parcial da via aérea permite a entrada do ar, mas não sua saída do alvéolo. Esse mecanismo é responsável pelo alçaponamento de ar no pulmão, resultando em aumento do diâmetro antero-posterior do tórax, aumento da resistência expiratória pulmonar e aumento da capacidade residual

funcional.(6) Esse aprisionamento progressivo do ar nas unidades alveolares aumenta o risco de pneumotórax.(9, 29, 38) A obstrução completa de pequenas vias aéreas, conforme visto anteriormente, pode resultar em atelectasias regionais e alteração da ventilação-perfusão, levando à hipoxemia.(6, 9)

Outro mecanismo de lesão pulmonar observado na SAM é a distensão irregular dos espaços aéreos terminais pela ventilação mecânica com volumes correntes grandes.(39) Essa distensão alveolar causa falência celular por estresse, cuja fisiopatogenia se assemelha à da síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). Também causada pela ventilação mecânica, a exposição do alvéolo a altas concentrações de oxigênio pode aumentar a permeabilidade da membrana alvéolo-capilar piorando a insuficiência respiratória.

Além de seus efeitos obstrutivos e inflamatórios, estudos evidenciam que o mecônio reduz a tensão superficial através da inibição das propriedades do surfactante,(7, 24, 40-43) levando à atelectasia e alteração da relação ventilação/perfusão (V/Q).(38) Como os alvéolos não são unidades independentes, quando algum alvéolo colapsa devido à inativação do surfactante pulmonar, esse traciona as paredes das unidades alveolares adjacentes causando uma distensão irregular.(39)

Sabe-se que o pool de surfactante endógeno em humanos é menor do que previamente imaginava-se. Tendo em vista que no recém-nascido a termo o sistema surfactante já está praticamente maduro, a insuficiência respiratória vista em bebês a termo se assemelha mais à síndrome da angústia respiratória (SARA) vista em adultos e pacientes pediátricos do que à doença da membrana hialina vista em pacientes prematuros.(44)

Em um trabalho com células tipo II isoladas de ratos,(45) observou-se que a exposição ao mecônio em pequenas concentrações (1%) pode aumentar a secreção de fosfatidilcolina. Entretanto, a exposição do alvéolo ao mecônio em maiores concentrações,

como provavelmente ocorre em recém-nascidos com SAM grave, pode danificar diretamente a célula produtora de surfactante, o pneumócito tipo II.(46) Além do efeito direto do mecônio no pneumócito tipo II, vários dos componentes do mecônio inibem a função do surfactante, entre eles a lisofosfatidilcolina, a bilirrubina, os sais biliares, os agentes pró-inflamatórios e a hemoglobina.(34) Entretanto, os componentes do mecônio envolvidos na inibição do surfactante mais estudados, *in vivo*,(47) e *in vitro*,(24) são os ácidos graxos livres. Seu efeito inibitório parece ser dose-dependente.(10) Também é possível que o mecônio interfira na captação e reciclagem do surfactante pelo pneumócitos tipo II, e que as enzimas presentes no mecônio causem degradação das proteínas e fosfolípídios do surfactante.(48) Foi evidenciada no aspirado traqueal de recém-nascidos humanos uma baixa razão lecitina / esfingomielina, corroborando com a hipótese de deficiência de surfactante na SAM.(49) Em ratos,(50) observou-se uma diminuição na dosagem de fosfolípídio e dipalmitoil fosfatidilcolina, além das proteínas A e B, componentes do surfactante, 24 horas após a aspiração. Em recém-nascidos, Janssen et al.(42) observou que a síntese de surfactante é alterada na SAM e que a concentração de fosfatidilcolina é menor em pacientes com SAM em comparação a um grupo controle composto de recém-nascidos em ventilação mecânica por causas não pulmonares.

Com o objetivo de avaliar a função do surfactante, Oh et al.,(51) e Luz et al.,(40) observaram que o mecônio tem um efeito inibitório *in vitro* sobre a atividade do surfactante através do teste das microbolhas estáveis. Também foi observado *in vitro*, que o mecônio aumenta a tensão superficial e a densidade do surfactante pulmonar, alterando sua forma na análise de microscopia eletrônica.(52)

A instilação de mecônio em pulmões porcinos levou a uma diminuição da complacência pulmonar, da capacidade residual funcional e da oxigenação,(7) sugerindo também a hipótese da inibição do surfactante. Além do efeito inibitório direto do mecônio

sobre o surfactante, recentemente Kobayashi et al. corroboraram a hipótese de que a hiperinsuflação pulmonar pelo alçapamento de ar, associado à lesão alveolar pela ventilação mecânica, causam um extravasamento de conteúdo protéico no alvéolo inibindo ainda mais a função e produção do surfactante.(38, 39)

Em um estudo desenvolvido por Davey et al.,(7) foi instilado mecônio na via aérea de 25 porcos recém-nascidos com o objetivo de avaliar as alterações fisiológicas e inflamatórias na SAM nas primeiras 48 horas após a administração do mecônio. Foi observado que a indução de SAM experimental ocasiona alterações nas trocas gasosas e na complacência pulmonar. Também foi observado aumento na contagem de neutrófilos no LBA e inibição do sistema surfactante pelo mecônio.

ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

Conforme descrito anteriormente, os achados histopatológicos são conseqüências dos mecanismos fisiopatológicas da SAM: obstrução mecânica pelo mecônio, reação inflamatória e inibição do surfactante.(15)

Inicialmente, partículas de mecônio produzem obstrução mecânica da via aérea distal resultando em hiperinsuflação pulmonar e atelectasias localizadas. Com a progressão da doença, a obstrução é ocasionada por uma pneumonite química e edema intersticial. Nesse estágio, persiste a hiperinsuflação e as áreas de atelectasia tornam-se mais difusas.(49) Ocorre infiltração do septo alveolar por neutrófilos ativados. Estes liberam uma variedade de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas e enzimas proteolíticas, as quais tem um papel importante na lesão alvéolo-capilar. Gradualmente, ocorre necrose do epitélio alveolar e acúmulo de restos protéicos e sangue dentro dos alvéolos (Figuras 1 e 2).(23, 28, 34) O leito vascular pulmonar também se altera com extensão da camada de músculo liso para as arteríolas intra-acinares e conseqüente diminuição da sua luz.(49)

A perda dos cílios brônquicos também é um achado freqüente.(30) Em porcos,(7, 30) observou-se que após a exposição das células pulmonares ao mecônio, ocorre uma ativação dos macrófagos locais seguida de infiltração de neutrófilos ativados que desencadeiam uma cascata de eventos. Tais achados já foram demonstrados em modelos experimentais de SAM 6 horas após a instilação do mecônio.(23, 30) Em outro estudo em porcos recém-nascidos, a contagem de neutrófilos aumentou a partir de 12 horas após a indução do mecônio, conforme observado em amostras coletadas a partir de LBA.(7)

Em coelhos adultos, sem nenhum tipo de tratamento,(30) com 24 horas de evolução, a proporção de atelectasia aumenta, bem como o infiltrado inflamatório e os restos proteicos intra-alveolares. Com 48 horas, pode ocorrer atelectasia importante, com necrose do epitélio alveolar e marcado aumento de polimorfonucleares. Segmentos isolados podem manter-se hiperinsuflados com infiltrado predominante de eosinófilos.(30)

Em ratos,(50) a lesão pulmonar exsudativa também ficou evidenciada pela presença de aumento na contagem de células e proteínas no material de LBA. O pico de lesão pulmonar ocorreu 16 horas após a instilação do mecônio.

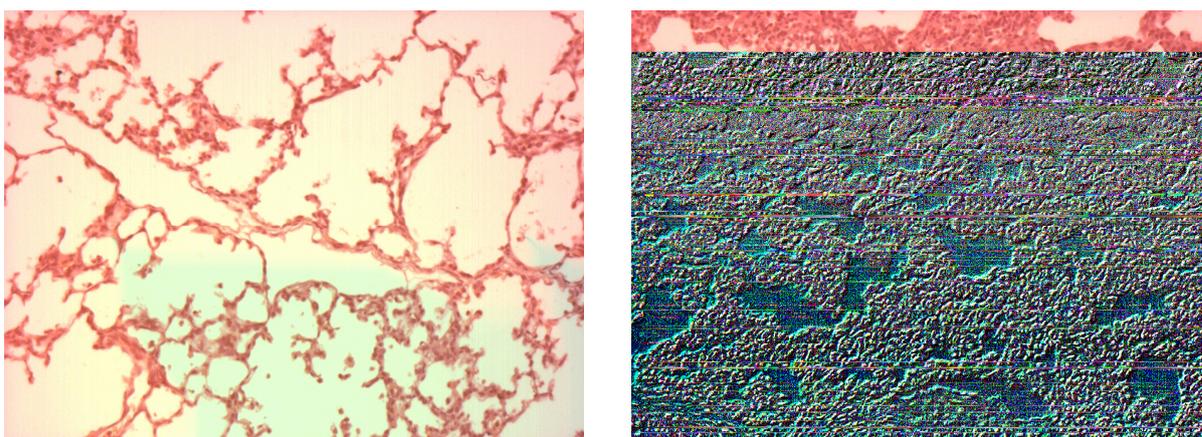


Fig. 1- Área de pulmão porcino preservado e corte histológico de pulmão porcino com reação inflamatória intensa

PREVENÇÃO

A aspiração de mecônio muitas vezes ocorre no período intra-útero.(22) Logo, o acompanhamento pré-natal, o cálculo preciso da idade gestacional e a monitorização do bem estar fetal no decorrer do trabalho de parto são fatores fundamentais na prevenção da SAM. Alterações no perfil biofísico fetal, desacelerações tardias e acidose fetal são indicações para intervenção cirúrgica imediata.

No final da década de 70, baseado em estudos de Carson et al.,(53) pensava-se que a aspiração do líquido amniótico meconial ocorria nos primeiros movimentos respiratórios após o nascimento. Foi sugerida a realização de aspiração da nasofaringe antes do desprendimento dos ombros e antes do primeiro movimento respiratório. Em seguida, a traquéia deveria ser imediatamente intubada e aspirada naqueles pacientes que tinham mecônio nas vias aéreas superiores com o objetivo de limitar a aspiração do mecônio da orofaringe e da traquéia. Vain et al. avaliaram a efetividade da aspiração intraparto para prevenção da SAM em um grande ensaio clinico multicêntrico.(54) Não houve diferença na incidência de SAM, mortalidade, necessidade de ventilação mecânica e tempo de internação comparando-se recém-nascidos aspirados ou não intraparto. Os autores concluem que a aspiração intraparto da oro e nasofaringe em gestações a termo complicadas com a presença de líquido amniótico meconial não previne a ocorrência de SAM, não sendo mais indicada pela Academia Americana de Pediatria.

O uso da aspiração traqueal direta em todos os pacientes com líquido amniótico meconial não é mais recomendado. Baseado em um grande estudo multicêntrico,(26) atualmente está sendo proposto que a intubação traqueal imediata com aspiração é recomendada apenas em pacientes com depressão ao nascer (previsão de Apgar do primeiro minuto menor que sete). Esse tipo de protocolo reduziu a intubação de

emergência em 40% sem aumentar a incidência ou gravidade dos casos de SAM ,(26) caracterizando a SAM como uma doença estabelecida intra-uterinamente na maioria dos casos.(8)

A ventilação com pressão positiva somente deve ser realizada após a remoção do mecônio presente nas vias aéreas, e preconiza-se a realização de aspirado gástrico para diminuir o risco de vômitos e conseqüente aspiração.(12) Não tem sido utilizada a instilação endotraqueal de soro fisiológico na sala de parto isoladamente, uma vez que tal procedimento parece ser ineficaz e pode desencadear uma piora da função pulmonar.(10)

A amnioinfusão, que consiste na infusão de solução salina aquecida na cavidade amniótica, já foi descrita como muito útil em pacientes com trabalho de parto complicado por passagem de mecônio espesso, melhorando a contagem de Apgar ao nascer, reduzindo a quantidade de mecônio abaixo das cordas vocais, reduzindo a necessidade de ventilação com pressão positiva e melhorando o pH sanguíneo do cordão umbilical.(55) As finalidades da infusão de líquido são de corrigir uma eventual oligodramnia, reduzir o risco de compressão do cordão umbilical e diluir o mecônio.(10) Entretanto, em um recente ensaio clínico randomizado multicêntrico para avaliar o efeito da amnioinfusão na prevenção da SAM, não foi observada redução na incidência de SAM ou morte perinatal.(56)

TRATAMENTO

Todo o paciente com história de líquido amniótico meconial e desconforto respiratório deve ser observado e monitorizado. Controle térmico, correção de anemia, manutenção da pressão arterial, infusão de glicose e homeostase hidroeletrólítica são fundamentais no manejo do recém-nascido com SAM. A indicação de fisioterapia respiratória deve ser individualizada de acordo com o grau de labilidade de oxigenação e

risco de pneumotórax, havendo indicação apenas nos pacientes mais estáveis.(10) O uso de antibioticoterapia é controverso, mas costuma ser recomendado devido a gravidade do quadro e dificuldade de exclusão de processo infeccioso. O mecônio apresenta grande potencial de colonização por germes, especialmente Gram negativos.(6, 10) Devido aos mecanismos inflamatórios envolvidos na SAM, estudou-se o uso de corticóides, não havendo, entretanto, evidências que justifiquem seu uso.(22) Devido a liberação de substâncias vasoativas derivadas da prostaglandina (endotelina-1, tromboxane A₂ e prostaciclina), o uso de ácido acetilsalicílico foi sugerido, mas ainda não existem evidências de benefícios com seu uso.(22)

Inicialmente, a maioria dos recém-nascidos com SAM são colocados no oxigênio.(22) A saturação deve ser mantida acima de 92-95%, idealmente avaliada pré e pós-ductal para diagnóstico de hipertensão pulmonar persistente. O analisador transcutâneo de PCO₂ deve ser usado quando disponível. A ventilação mecânica é necessária em cerca de 50% dos casos de SAM.(22) Considera-se o uso de ventilação mecânica e colocação de cateter arterial umbilical quando a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) ultrapassar 60%. A hipoxemia, hipercapnia e acidose metabólica são os achados gasométricos mais comuns. O tratamento da SAM é baseado no suporte ventilatório necessário para manter a oxigenação arterial adequada (PaO₂ entre 50 e 70mmHg), pH acima de 7,20 e PaCO₂ entre 40 e 60mmHg, e no tratamento das complicações, bem como o manejo de seqüelas da asfixia perinatal. Não existem trabalhos comparando diferentes estratégias de ventilação mecânica convencional na SAM.(22)

Têm sido descritas diversas modalidades de ventilação mecânica na SAM.(57) A pressão positiva contínua nas vias aéreas (*continuous positive airway pressure* - CPAP) com pressões baixas (1-3cmH₂O) e intermediárias (4-7cmH₂O) é descrita como benéfica,(10) provavelmente através da resolução de atelectasias e estabilização de vias

aéreas terminais em colapso,(15) mas deve ser utilizada com cautela na hipertensão pulmonar do recém-nascido,(58) e ainda pode agravar a hiperinsuflação pulmonar.(6) O uso do CPAP deve ser considerado nas doenças mais leves, com monitorização cuidadosa de complicações.(10)

A ventilação convencional está indicada nos casos mais graves ou na falha do uso de CPAP nasal. Sua aplicação não deve ser retardada para não piorar um quadro de hipertensão pulmonar. O manejo do ventilador na SAM é bastante difícil, tendo em vista o comprometimento heterogêneo do parênquima pulmonar, com áreas de padrão obstrutivo ou restritivo alternando com áreas de pulmão normal.(46) Utilizam-se ventiladores de fluxo contínuo, limitados por pressão e ciclados a tempo, com parâmetros mínimos necessários para manter uma oxigenação e ventilação adequadas. A pressão positiva inspiratória (*positive inspiratory pressure* – PIP) deve ser suficiente para promover a expansão da caixa torácica, em geral em torno de 20 à 30cmH₂O. Pressões expiratórias altas, principalmente associadas à frequência respiratória elevada pode ocasionar uma pressão positiva expiratória final (*positive end-expiratory pressure* – PEEP) inadvertido, aumentando o risco de alçapamento de ar. Um tempo inspiratório de 0,3 a 0,4 é recomendado, e deve ser associado a uma frequência acima de 40 para ventilar as áreas de pulmão normal sem comprometer as áreas com obstrução parcial. O volume corrente, quando o respirador permite sua aferição, deve ser mantido entre 5 e 7ml/kg e o fluxo em torno de 8l/min para gerar uma curva de pressão-volume sem platô na monitorização gráfica. Todas as modificações na assistência ventilatória devem ser avaliadas através de controle gasométrico.

Outras estratégias ventilatórias têm sido estudadas. A ventilação iniciada pelo paciente não tem mostrado evidências de vantagens quando utilizada em pacientes com SAM.(10) A ventilação mecânica de alta frequência tem sido utilizada, assim como na

doença da membrana hialina, como estratégia de resgate quando a ventilação convencional não é eficaz, mas os relatos sobre a segurança e eficácia são conflitantes.(15, 22) A ventilação líquida com perfluorocarbono tem sido estudada em síndromes aspirativas, como a SAM, com a intenção de remover o mecônio, promover o recrutamento alveolar, reduzir a lesão pulmonar causada pelos ventiladores e melhorar a relação V/Q.(20, 59) Seu uso precoce reduziria a inativação do surfactante e o processo inflamatório. Existem estudos clínicos em andamento para avaliar sua eficácia em diferentes doenças respiratórias que acometem recém-nascidos, incluindo a SAM.(20, 22)

O óxido nítrico inalatório tem sido usado na HPPRN, reduzindo a indicação de ECMO. Na SAM, seus benefícios são menos evidentes estando indicado quando há HPPRN concomitante.(22) A ECMO tem indicação quando ocorre falha no manejo ventilatório com as diversas estratégias de ventilação. É um tratamento dispendioso e envolve uma infra-estrutura muito grande, limitando seu uso em nosso meio. Em países desenvolvidos, tem sido observada uma redução da mortalidade nos casos de SAM complicada com HPPRN.(10)

Essencialmente todo manejo da SAM é de suporte, pouco alterando o curso da doença.(60)

SURFACTANTE

O surfactante é uma mistura complexa de fosfolipídios (80%), lipídios neutros (8%) e proteínas (12%) depositada na superfície epitelial do pulmão. O surfactante é sintetizado pelas células alveolares tipo II, armazenado nos corpos lamelares e liberado no alvéolo por exocitose para formar uma monocamada de surfactante no interior dos alvéolos. O surfactante apresenta propriedades de reduzir a tensão superficial, evitando o colapso alveolar e facilitando as trocas gasosas.(44, 61) Os fosfolipídios, especialmente o

dipalmitoil fosfatidilcolina, são os agentes responsáveis pela redução da tensão superficial. A meia vida do surfactante varia entre 63 e 98 horas.(42)

Em 1959, Avery e Mead estabeleceram a relação entre a deficiência de surfactante e a doença da membrana hialina vista em prematuros. Vinte anos após, Fujiwara administrou o surfactante com sucesso em prematuros com imaturidade pulmonar, sendo observada melhora dramática na oxigenação.(61) Desde então, a reposição do surfactante na doença da membrana hialina está bem estabelecida através de diversos ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e controlados realizados entre recém-nascidos prematuros.(44, 62)

Em recém-nascidos a termo com insuficiência respiratória, o papel do surfactante não está tão bem definido. Diversas doenças que acometem recém-nascidos a termo cursam com deficiência ou inibição do surfactante, entre elas a SAM.

Tendo em vista a obstrução mecânica do mecônio e seu efeito inibitório sobre o surfactante,(24) o surfactante exógeno tem sido utilizado com maior frequência atualmente, sendo administrado em cerca de 40% dos casos graves de SAM em alguns centros. (2)

O uso do surfactante exógeno tem como base a reversão da disfunção do surfactante pulmonar e um possível efeito detergente sobre o mecônio. Os ácidos graxos presentes no mecônio são os principais inibidores da função surfactante e a eficiência do tratamento com reposição de surfactante depende principalmente da capacidade da solução de surfactante resistir à inativação pelo mecônio.(47, 63) Logo, se administrado em grandes concentrações, o surfactante pode reverter o efeito inibitório do mecônio.(1) Uma dose habitual de surfactante para SAM contém cerca de quatro vezes mais surfactante que um pulmão normal de um recém-nascido a termo.

Estudos *in vitro* demonstram uma alteração na resposta inflamatória dos leucócitos polimorfonucleares após um período de exposição ao surfactante, sugerindo que este contenha propriedades antiinflamatórias.(32)

Baseando-se nessa hipótese, Auten et al. realizaram um ensaio clínico não controlado com sete recém-nascidos a termo em ventilação mecânica por SAM.(64) Foi utilizado um surfactante bovino em até quatro doses de 90mg/kg, melhorando o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ($A-aDO_2$) e o índice de oxigenação (IO), pelo menos a curto prazo. Nenhum paciente morreu e não houve complicações no procedimento, motivando o surgimento de novos estudos controlados.

Khammash et al. analisaram retrospectivamente os dados de 20 recém-nascidos a termo em ventilação mecânica com SAM tratados com uma a três doses de 100mg/kg de surfactante bovino.(65) Foi observada melhora do $A-aDO_2$ e do IO.

Halliday et al. analisaram retrospectivamente uma série de 54 recém-nascidos com SAM que receberam surfactante porcino (Curosurf®).(66) Foi observado melhora da razão de PO_2 arterial e alveolar ($a/A PO_2$) e redução do IO. Entretanto, não foi avaliado um grupo controle, limitando a validade do estudo.

Findlay et al. realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado com placebo envolvendo 40 recém-nascidos com SAM com necessidade de oxigênio acima de 50%, pressão média de vias aéreas acima de 7cmH₂O e IO em torno de 20.(29) Nesse estudo, o surfactante (Survanta®) foi infundido continuamente pelo tubo endotraqueal durante 20 minutos, precocemente no quadro de insuficiência respiratória, sendo administradas três doses de 150mg/kg a cada 6 horas. Foram observadas melhora na oxigenação arterial, diminuição de escape de ar, redução na necessidade de ECMO, duração da ventilação mecânica e necessidade de oxigênio quando comparado ao placebo. A resposta foi mais evidente após a segunda e terceira doses. Foi sugerido que a resposta parcial à primeira

dose deve-se à inativação do surfactante pelo mecônio presente na via aérea. As doses subseqüentes superariam essa inibição e ficariam depositadas na superfície alveolar, restabelecendo o surfactante na superfície ar-líquido e melhorando a oxigenação.

Lotze et al. demonstraram que o surfactante administrado durante o tratamento com ECMO melhorou a função pulmonar e reduziu a duração da ECMO.(67) Outro grande ensaio clínico randomizado multicêntrico envolvendo 44 centros foi realizado por Lotze et al.,(68) demonstrando que o uso de surfactante (Survanta®) administrado até o quinto dia de vida na insuficiência respiratória em recém-nascidos a termo diminuiu significativamente a necessidade de uso de ECMO. Essa redução foi mais evidente em recém-nascidos com insuficiência respiratória por SAM e IO menor (entre 15 e 22). Nesse estudo, 328 recém-nascidos a termo com SAM e HPPRN foram randomicamente alocados para receber quatro doses de Survanta®, 100mg/kg a cada 6 horas ou placebo com ar, havendo uma redução de 41% na indicação de ECMO no grupo que utilizou surfactante quando comparado com o grupo placebo. Em nosso meio, uma redução de indicação de ECMO provavelmente significaria redução em mortalidade, visto que geralmente está indicada em casos graves e pouco responsivos a diversas estratégias terapêuticas, e não dispomos desse procedimento.

Robinson et al. administraram surfactante (Survanta®) na dose de 4ml/kg em modelo experimental de SAM em coelhos, lentamente, em uma hora.(46) Observaram que a infusão contínua de surfactante foi mais eficaz na melhora da função pulmonar quando comparada à dose administrada em bolus. Sun et al. compararam, em ratos, a administração de surfactante na dose de 200mg/kg imediatamente após a indução da SAM ou 3 horas após.(48) Observou-se que em ambos os grupos houve melhora na oxigenação, na complacência pulmonar e melhor expansão alveolar quando comparados ao grupo controle.

Em nosso meio, Lyra et al. avaliaram duas doses diferentes de surfactante (100 e 200mg/kg de surfactante produzido pelo Instituto Butantan) e seus efeitos sobre a complacência pulmonar em curto prazo e análise histológica de coelhos recém-nascidos.(69) Não foram observadas diferenças significativas entre as duas diferentes doses de surfactante exógeno sobre as variáveis analisadas.

Em 2005, o Estudo Colaborativo Chinês avaliou a segurança e eficácia do surfactante (Curosurf®) em 61 recém-nascidos a termo ou próximo do termo com SAM e necessidade de ventilação mecânica por mais de 1-2 horas e IO > 15.(70) Os pacientes recebiam uma dose inicial de 200mg/kg seguida de doses repetidas de 200, 100 e 100 mg/kg em intervalos de 6-12 horas. O grupo controle recebeu placebo com ar. Houve uma modesta melhora na oxigenação nos pacientes submetidos ao tratamento com surfactante em comparação ao grupo controle. Não houve diferença na duração média de ventilação mecânica, incidência de complicações maiores ou mortalidade entre os grupos.

Recentemente, Maturana et al realizaram um ensaio clínico multicêntrico no Chile com o objetivo de avaliar o efeito de até três doses de surfactante (Survanta®) 150mg/kg em 57 recém-nascidos com SAM moderada.(71) Foram incluídos recém-nascidos com concentração de oxigênio em câmpnula de mais de 50% ou IO > 8 se o paciente já estivesse em ventilação mecânica. Os autores observaram que houve redução no número de dias em ventilação mecânica no grupo que recebeu surfactante.

Em duas recentes revisões sistemáticas do Cochrane e Halliday, observou-se que não houve redução de mortalidade com o uso de surfactante na SAM, mas pode haver uma redução da gravidade da doença e uma diminuição no número de recém-nascidos que evoluem com insuficiência respiratória e necessidade de ECMO.(43, 62) Na revisão do Cochrane os autores sugerem que outras abordagens, tais como o lavado broncoalveolar com surfactante, poderiam ser efetivas no tratamento da SAM grave. Sugerem também que

ensaios clínicos comparando o surfactante administrado em bolus com o LBA com surfactante diluído deveriam ser realizados.

Com o intuito de avaliar o efeito do surfactante na SAM, diversos estudos foram realizados e apresentados anteriormente. Um resumo desses estudos é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Resumo dos principais estudos de surfactante em SAM.

Autor	Ano	(N)	Dose / tipo surfactante	Resultado
Auten et al	1991	7	90mg/kg - Survanta [®]	↑ A-aDO ₂ e ↓ IO
Khammash et al	1993	20	100mg/kg - Survanta [®]	↑ A-aDO ₂ e ↓ IO
Halliday et al	1996	54	50-200mg/kg - Curosurf [®]	↑ A-aDO ₂ e ↓ IO
Findlay et al	1996	40	150mg/kg - Survanta [®]	↑ A-aDO ₂ e ↓ ECMO
Lotze et al	1998	328	100mg/kg - Survanta [®]	↓ ECMO
Maturana et al	2005	57	150mg/kg - Survanta [®]	↓ tempo de VM

Abreviaturas: VM, ventilação mecânica; A-aDO₂, gradiente alvéolo-arterial; IO, índice de oxigenação; ECMO, membrana de oxigenação extra-corpórea

LAVADO BRONCOALVEOLAR

Recentemente, o LBA tem sido avaliado como uma forma de remover substâncias nocivas do pulmão de recém-nascidos em ventilação mecânica por SAM. Além do próprio mecônio, a hemoglobina, as proteínas plasmáticas, os neutrófilos, e os mediadores inflamatórios podem inibir a função do surfactante. Logo, a remoção desses elementos da via aérea, através de LBA parece ter benefícios.(60) Diversas técnicas de lavado estão sendo estudadas nos últimos anos com diferentes resultados.

Quando realizado com soro fisiológico isoladamente, o LBA apresenta resultados conflitantes. Alguns autores observaram piora do desconforto respiratório em recém-nascidos.(53) Outros autores observaram uma tendência à melhora da oxigenação arterial quando realizado em modelos experimentais de SAM em porcos e coelhos.(72, 73) Em porcos,(73) foi realizado LBA com 5ml/kg de soro fisiológico observando-se melhora progressiva do A-aDO₂, sugerindo que o uso do LBA com soro fisiológico devesse ser reconsiderado. Por outro lado, um estudo experimental realizado por Marraro et al. demonstrou piora significativa da função pulmonar com o uso de LBA com soro fisiológico, não recomendando seu uso isoladamente.(19) Os autores sugerem que parte do soro fisiológico administrado no lavado é prontamente absorvido no alvéolo piorando as trocas gasosas, além de inativar ou deslocar o surfactante. Todos os animais do grupo que utilizou LBA com soro fisiológico morreram (n=5) em até 20 minutos, sugerindo alguma limitação técnica nesse estudo. Uma possível limitação observada é que os autores administraram todo o volume do LBA (10ml/kg) em uma única alíquota e aguardaram cerca de 5 minutos para aspirar o tubo endotraqueal.

O LBA em grandes volumes pode ser utilizado para induzir modelos experimentais de doença da membrana hialina, com o objetivo de produzir uma deficiência aguda quantitativa de surfactante.(50) Logo, quando considerado o uso terapêutico experimental em SAM, deve-se utilizar apenas o menor volume necessário para remover o mecônio, sem ocasionar uma deficiência de surfactante.

Recentemente, publicamos um estudo com modelo experimental de aspiração de mecônio em porcos recém-nascidos no qual um dos grupos recebia como intervenção terapêutica apenas o LBA com soro fisiológico no volume de 15ml/kg.(74) Comparativamente ao grupo controle, houve uma melhora na oxigenação nos primeiros 30 minutos, provavelmente relacionada à remoção mecânica do mecônio da via aérea.

Entretanto, ao final de 6 horas, houve uma piora significativa da oxigenação, possivelmente devido à remoção do surfactante endógeno pelo lavado LBA.

Considerando aspectos histológicos, foi descrito que o LBA com soro fisiológico isoladamente ocasiona uma maior reação inflamatória, possivelmente relacionada à remoção do surfactante e diminuição da complacência pulmonar seguida de formação de áreas atelectásicas.(49, 72) Entretanto, em nosso estudo prévio, foi observado que o grupo que realizou LBA com soro fisiológico teve uma contagem menor de células na análise do aspirado traqueal comparativamente ao grupo controle, sugerindo uma reação inflamatória menos intensa. Esses dados divergentes podem estar relacionados às técnicas de realização do LBA nos diferentes estudos, tais como o volume utilizado e o tempo de permanência do soro fisiológico no pulmão antes da aspiração.

LAVADO BRONCOALVEOLAR COM SURFACTANTE DILUÍDO

Tendo em vista que o mecônio no alvéolo inativa o sistema surfactante, uma abordagem ideal seria a remoção do mecônio com a preservação do efeito surfactante no alvéolo.(9) Com esse objetivo, o uso do LBA com surfactante também tem sido estudado, pois este exerceria um efeito detergente, diminuindo a viscosidade do mecônio. Além desses efeitos mecânicos, sugere-se que reverteria a inibição do surfactante pelo mecônio e reporiria o *pool* original de surfactante endógeno, diminuindo a tensão superficial e melhorando as trocas gasosas.(1) Estudos prévios demonstraram que o LBA com surfactante diluído remove parte do mecônio residual das vias aéreas inferiores, resultando em melhora da atividade do surfactante e função pulmonar, tanto em modelos animais quanto em recém-nascidos com SAM.(1, 9, 17, 68, 72, 75)

Paranka et al. foram os primeiros autores a realizar LBA com surfactante em modelos experimentais de SAM.(73) Foram utilizados 24 porcos com uma semana de vida. Os animais foram randomizados em três grupos: aspirado traqueal (n=7), lavado com soro fisiológico (n=5) e lavado com solução de surfactante (n=7). Cinco animais foram excluídos (3 por pneumotórax durante a instilação do mecônio, 1 durante o LBA com soro fisiológico e 1 durante o LBA com surfactante). Os resultados observados sugeriram que o LBA com surfactante não é mais efetivo que o realizado com soro fisiológico no sentido de melhorar o A-a DO₂, o IO, a função pulmonar e reduzir as alterações histológicas.

Balaraman et al. evidenciaram que o surfactante diluído administrado através de LBA em modelos experimentais de SAM tem uma melhor distribuição no parênquima e até um terço da solução com surfactante permaneceu no pulmão.(76) O mesmo autor comparou a administração de três diferentes soluções de surfactante em LBA (Infrasurf®, surfactante KL-4 e Exosurf®) em concentrações de 4 à 4,5mg do fosfolípido por ml em porcos com SAM experimental. Todas as soluções foram efetivas na reversão da lesão pulmonar.(26)

Ohama et al. demonstraram que o LBA com uma solução de surfactante, em coelhos com SAM induzida, foi eficaz em remover o mecônio da via aérea, e melhorou a oxigenação e ventilação dos modelos.(5) Cochrane et al. realizaram uma abordagem mais vigorosa de LBA em coelhos adultos e macacos rhesus recém-nascidos, realizando três LBA com surfactante KL-4.(72) Houve melhora substancial da oxigenação arterial e do padrão radiológico no grupo tratado, em comparação com o controle. Os animais que utilizaram o LBA com soro fisiológico não apresentaram melhora. Além da resposta observada em parâmetros clínicos, a comparação dos achados histológicos mostrou melhor expansão pulmonar e menos restos proteicos no grupo que utilizou surfactante em

comparação com um grupo controle e com outro grupo que realizou LBA apenas com soro fisiológico.

Dargaville et al. evidenciaram melhora no A-a DO₂ e diminuição da lesão pulmonar através de análise histológica em modelo experimental de SAM em porcos com duas semanas de vida submetidos a um LBA com surfactante diluído (2,5mg/ml) em duas alíquotas de 15ml/kg.(75)

Ohama et al. avaliaram diferentes concentrações de surfactante usadas no LBA.(5) Em coelhos, observou que uma concentração de 10mg de fosfolipídio/ml foi superior às concentrações de 2,5 e 5mg/ml no que se refere às trocas gasosas, quantidade de mecônio removido e diminuição do processo inflamatório alveolar. O grupo controle de LBA com soro fisiológico sem complementação de surfactante foi pior que os demais grupos em todos os aspectos.

Outro estudo experimental com um grande número de animais com SAM não evidenciou melhora significativa no grupo que recebeu surfactante.(16) Em um estudo piloto em humanos, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do LBA com surfactante, Lam et al. realizaram LBA com 15ml/kg de surfactante diluído em solução salina.(1) Foi utilizada uma concentração de fosfolipídio de 5mg/ml, sendo realizado nas primeiras 6 horas de vida, em 6 recém-nascidos com SAM grave, sendo comparados com controles históricos. Em 48 horas, foi observada melhora do IO, diminuição da pressão média de via aérea, diminuição da necessidade de oxigênio e melhora do A-a DO₂. Também foram observadas reduções no tempo de ventilação mecânica e uso de oxigênio no grupo tratado com surfactante. O procedimento foi bem tolerado e não teve complicações.

Wiswell et al. realizaram um estudo piloto aberto, multicêntrico, randomizado e controlado avaliando o efeito do LBA com um surfactante que contém um peptídeo similar

à proteína B (lucinactant®) na SAM.(11) Foram incluídos pacientes com mais de 35 semanas de idade gestacional, até o terceiro dia de vida, em ventilação mecânica com IO entre 8 e 25. Vinte e dois pacientes foram randomizados para receber o tratamento convencional para SAM ou LBA com solução de surfactante a 2,5mg/ml, realizado com volumes de 8ml/kg por duas vezes. O terceiro LBA foi realizado com uma solução de 10mg/ml de fosfolípido. Cerca de 50% da solução instilada foi recuperada com a aspiração traqueal, sendo mais efetiva quando os recém-nascidos estavam sedados. O procedimento foi considerado seguro e houve uma tendência do grupo do LBA ter um desmame mais precoce da ventilação mecânica e uma diminuição do IO nas primeiras 96 horas. O acompanhamento realizado no primeiro ano de vida não mostrou diferença entre os grupos em relação à necessidade de reinternações, mortalidade e desenvolvimento.

Meister et al. avaliaram o efeito do LBA com surfactante diluído em modelo experimental em porcos com lesão pulmonar heterogênea pelo mecônio.(77) Foi utilizado Exosurf® ou Inflasurf® em bolus ou administrado através de LBA de 35ml/kg. Os autores observaram uma distribuição mais homogênea do medicamento e uma melhora na oxigenação dos animais submetidos ao LBA com surfactante diluído comparativamente a administração em bolus.

Recentemente, Lista et al. avaliaram a segurança e eficácia do LBA com surfactante porcino diluído em recém-nascidos a termo em ventilação mecânica com insuficiência respiratória grave por aspiração de mecônio.(9) Oito recém-nascidos com SAM foram submetidos a LBA com 15ml/kg de surfactante diluído a 5,3mg/ml em alíquotas de 2,5ml. Foi observada melhora radiológica em todos os pacientes 6 horas após a intervenção. Comparativamente à condição dos pacientes pré-LBA, houve melhora da oxigenação e da ventilação alveolar, e diminuição no índice de oxigenação em 3 e 6 horas após o tratamento. O volume do lavado recuperado foi de 30-65% do volume total instilado na

traquéia e em todos os pacientes a secreção traqueal estava sem mecônio ao final do procedimento. Não foi observada nenhuma complicação. Uma limitação importante desse estudo, é que não foi utilizado grupo controle.

Jeng et al.(21) evidenciaram melhora na troca gasosa e complacência pulmonar, redução do processo inflamatório pulmonar e diminuição da produção de interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) em porcos com SAM experimental submetidos a um LBA com surfactante diluído seguido de ventilação líquida parcial com perfluorcarbano.

Em 2007, Dargaville et al.(60) publicaram um estudo multicêntrico em recém-nascidos com aspiração de mecônio grave nos quais foram realizados dois LBA de 15ml/kg com surfactante bovino diluído a 5mg/ml. O grupo controle não recebeu LBA. Houve uma diminuição significativa na pressão média das vias aéreas e uma tendência à melhora na oxigenação no grupo submetido ao LBA. Não houve bradicardia ou hipotensão significativa durante o procedimento.

Em fevereiro de 2008, Lo et al.(78) publicaram um estudo onde foi realizado LBA com surfactante diluído em três recém-nascidos com SAM grave. O fluido recuperado com a aspiração foi hemorrágico em todos os pacientes, mas não houve complicações durante o procedimento. Não foi utilizado grupo controle, limitando a análise do trabalho.

Um resumo dos estudos descritos anteriormente é apresentado nas Tabela 2 e 3.

Tabela 2 – Resumo dos principais estudos em animais de LBA com surfactante em SAM.

Autor	Ano	Animal	Dose / tipo surfactante	Resultado
Paranka et al	1992	Porcos	15ml/kg - Survanta [®]	↑ A-aDO ₂ e ↓ IO
Balaraman et al	1998	Porcos	Exosurf / KL4 / Infasurf	↑ A-aDO ₂
Ohama et al	1999	Coelhos	10ml/kg - Survanta [®]	↑ A-aDO ₂
Cochrane et al	1998	Coelhos	15ml/kg – KL4	↑ A-aDO ₂
Dargaville et al	2003	Porcos	30ml/kg - Survanta [®]	↓ lesão pulmonar
Meister et al	2004	Porcos	35ml/kg - Exosurf / Infasurf	↑ PaO ₂

Abreviaturas: A-aDO₂, gradiente alvéolo-arterial; PaO₂, pressão parcial de oxigênio; IO, índice de oxigenação

Tabela 2 – Resumo dos principais estudos em humanos de LBA com surfactante em SAM.

Autor	Ano	Pacientes (N)	Dose / tipo surfactante	Resultado
Lam et al	1999	6	15ml/kg - Survanta [®]	↑ A-aDO ₂ e ↓ VM
Wiswell et al	2002	22	8ml/kg - Surfaxin [®]	↓ VM e ↓ IO
Lista et al	2006	8	15ml/kg - Curosurf [®]	↑ PaO ₂ e ↓ IO
Dargaville et al	2007	8	15-25ml/kg- Survanta [®]	↓ MAP
Lo et al	2008	3	30ml/kg- Survanta [®]	↓ VM

Abreviaturas: A-aDO₂, gradiente alvéolo-arterial; PaO₂, pressão parcial de oxigênio; IO, índice de oxigenação; VM, ventilação mecânica; MAP, pressão média de vias aéreas

Considerando a análise histológica, o LBA com surfactante diluído parece diminuir a reação inflamatória comparativamente ao lavado com soro fisiológico isolado ou dose de surfactante sem a realização de LBA.(72) Especula-se que, além da remoção mecânica de

mediadores inflamatórios com o LBA, as propriedades antiinflamatórias do surfactante possam ser responsáveis por tais achados.(79)

Embora o LBA com surfactante diluído pareça promissor na redução da gravidade da lesão pulmonar ocasionada pela aspiração de mecônio,(3, 43, 63) preocupações a respeito da segurança do procedimento em recém-nascidos lábeis impedem seu uso rotineiro nas Unidades de Tratamento Intensivo Neonatais, necessitando mais estudos.(44)

LAVADO BRONCOALVEOLAR COM DOSE COMPLEMENTAR DE SURFACTANTE

A utilização de LBA seguido de uma dose complementar teria cinco propósitos: (a) remoção do mecônio para desobstrução da via aérea; (b) restabelecimento da função surfactante inibida pelo mecônio; (c) reversão da disfunção do surfactante devido a um edema pulmonar secundário ao LBA;(80) (d) reposição do surfactante retirado nas aspirações; e (e) possível efeito vasodilatador pulmonar do surfactante.(81) Meister et al., após estudar o acometimento não-homogêneo e a distribuição do surfactante administrado em bolus ou através de LBA, considera que tal abordagem, com LBA seguido de surfactante em bolus, seria uma abordagem promissora no tratamento da SAM.(77)

Gommers et al. realizaram um estudo em ratos adultos com doença da membrana hialina experimental com o objetivo de avaliar a eficácia de um LBA com surfactante diluído (32ml/kg em concentração de 2,5mg/ml) previamente à administração da dose de surfactante em bolus.(82) A doença da membrana hialina foi induzida através de LBA com soro fisiológico. A seguir os animais foram randomizados em 7 grupos, sendo um grupo alocado para receber surfactante precoce em bolus (10 minutos após a indução da doença), e os outros 6 grupos tratados tardiamente após 3 horas da indução da doença: a) surfactante

dose baixa; b) surfactante dose alta; c) LBA com soro fisiológico; d) LBA com soro fisiológico seguido de dose complementar de surfactante; e) LBA com surfactante diluído (2,5mg/ml) e f) LBA com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante. Foi observado que em ratos com membrana hialina experimental o LBA com surfactante diluído previamente à administração do surfactante resultou em uma melhora estável da função pulmonar, comparável apenas ao grupo submetido ao tratamento precoce com surfactante.

Em um relato de casos de SAM com hemorragia pulmonar, Kaneko et al. utilizaram uma pequena dose complementar de surfactante (40mg/kg) após o LBA com surfactante diluído, observando melhora na oxigenação e desmame mais precoce da ventilação mecânica.(80)

Mosca et al. relataram dois casos de recém-nascidos com SAM grave nos quais foi realizado LBA com 30ml/kg de soro fisiológico em duas alíquotas.(83) O procedimento foi realizado com 3 e 7 horas de vida seguido de uma dose complementar do surfactante Alveofact® 100mg/kg. Ambos toleraram bem o procedimento e apresentaram melhora gasométrica e radiológica.

Möller et al. realizaram um estudo aberto em 12 recém-nascidos a termo entre 4 e 16 horas de vida, com critérios de uso de ECMO (IO maior que 40).(81, 84) Foi realizado LBA com 5-10ml/kg de soro fisiológico até clarear a secreção traqueal, sendo após administrada uma dose de 100mg/kg de surfactante (Alveofact®). O procedimento foi bem tolerado e observou-se uma diminuição do IO de $49,4 \pm 13,3$ para $27,4 \pm 7,3$ ($p < 0,01$). Nove pacientes não necessitaram ECMO e todos sobreviveram sem comprometimento neurológico com 12 meses.

Recentemente, publicamos um estudo de SAM experimental em porcos recém-nascidos.(74) Foram utilizados 15 porcos recém-nascidos, sendo ventilados com

parâmetros fixos durante todo o estudo. Após a indução da aspiração de mecônio com 4ml/kg de mecônio a 20%, os animais foram randomizados em 3 grupos: grupo I (n=5) - aspiração traqueal sem lavado broncoalveolar; grupo II (n=5) - lavado broncoalveolar com soro fisiológico (15ml/kg); grupo III (n=5) - lavado broncoalveolar com soro fisiológico (15ml/kg) seguido de dose complementar de surfactante (Curosurf® 100mg/kg). As gasometrias arteriais foram coletadas 30 minutos e 6 horas após a administração do mecônio. Ao término do estudo, foi coletado um lavado broncoalveolar para análise citológica e os pulmões foram retirados para análise morfométrica. Houve melhora significativa da PaO₂ e saturação na gasometria coletada 6 horas após a indução da síndrome de aspiração de mecônio, nos grupos I e III comparativamente ao grupo II [PaO₂ 93±60, 37±11 e 189±115 (p=0,023), e saturação do sangue arterial 77±30%, 41±24%, e 95±8%, respectivamente (p=0,008)]. No grupo I, a média da contagem total de células (CTC) foi de 3102±784; no grupo II a CTC foi de 1266±300, enquanto que no grupo III a CTC foi de 1452±211. Houve uma tendência a menor CTC nos grupos em que foi realizada a lavagem broncoalveolar (p=0,06). Não houve diferença na área de pulmão aerado na análise morfométrica entre os grupos. Esse trabalho sugere que a realização de lavado broncoalveolar com soro fisiológico seguida de dose complementar de surfactante parece melhorar a oxigenação em curto prazo em modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio e, possivelmente, o lavado broncoalveolar reduz a reação inflamatória pulmonar. A evolução da PaO₂ média nas gasometrias durante o experimento é mostrada na Figura 1 e a contagem total de células é apresentada na Figura 2.

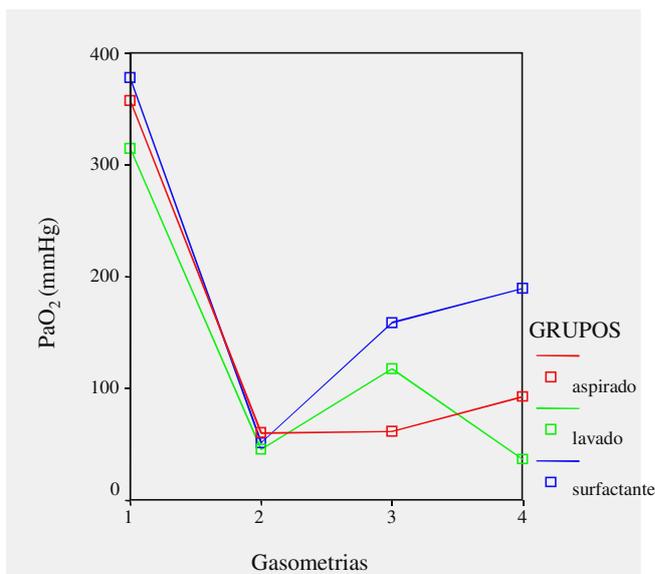


Fig. 2- Evolução da média da PaO₂ durante o estudo nos diferentes grupos. Gasometria 1: antes da administração do mecônio; gasometria 2: 30 minutos após administração do mecônio; gasometria 3: 30 minutos após o procedimento terapêutico; gasometria 4: 4 horas após administração do mecônio.

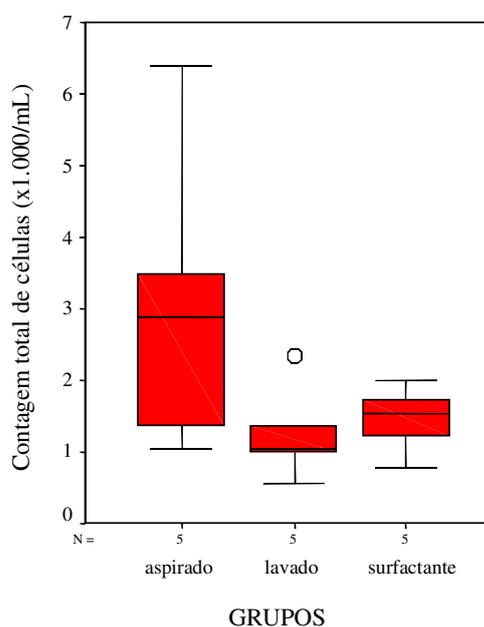


Fig. 3 – “Box-plot” da contagem total de células nos três grupos ao término do estudo. Expressa em mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo.

Não foram encontrados outros estudos avaliando histologicamente a resposta do

LBA com soro fisiológico ou surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante.

Conforme visto anteriormente, foram realizados diversos estudos em animais e estudos piloto em humanos, utilizando diferentes estratégias de LBA e surfactante sugerindo reversão ou atenuação da doença pulmonar induzida pelo mecônio.(3) A necessidade de altas doses de surfactante, na maioria dos trabalhos, provavelmente deve-se à distribuição não homogênea do surfactante na via aérea parcialmente obstruída e também devido à inativação do surfactante exógeno pelo mecônio.(1) Entretanto, esses resultados não foram encontrados de forma consistente em todos os trabalhos.

Baseado nos estudos experimentais e clínicos realizados até o momento, o LBA com surfactante parece ser melhor do que não realizar LBA ou utilizar dose isolada de surfactante. O LBA com soro fisiológico isoladamente também parece ser inferior ao lavado com surfactante. Todos os métodos de LBA parecem ser eficazes em remover mecônio da via aérea.(75)

Resumidamente, quando utilizado em bolus, a dose recomendada de surfactante atualmente é de 100 à 200mg/kg, instilado o mais precocemente possível em recém-nascidos com SAM grave, podendo ser repetida até duas a quatro doses em intervalos de 6 a 12 horas.(10) O LBA com surfactante diluído tem sido realizado com uma concentração de 5mg/ml, num volume de 15ml/kg, administrado nas primeiras 6 horas de vida conforme descrito por Lam et al.(1) Ohama et al. sugerem que uma solução de surfactante de 10mg/ml, utilizada em um volume de 10ml/kg, teria melhor resultado no que se refere a melhora da oxigenação e da efetividade na remoção do mecônio.(5)

Devido aos resultados conflitantes do uso de surfactante, LBA com soro fisiológico e com surfactante diluído na SAM, torna-se importante a realização de novos estudos para avaliar as possíveis vantagens no uso dessas novas estratégias de tratamento, bem como para definir a dose ideal e o melhor momento a serem administradas. Além disso, uma dose

complementar de surfactante após o LBA ainda não foi avaliada de forma sistemática em estudos experimentais.(3)

PROGNÓSTICO

Nos últimos 30 anos, tem havido uma tendência à diminuição na mortalidade por SAM. Na década de 70, a mortalidade chegava a atingir 28% dos recém nascidos com SAM grave, diminuindo para em torno de 5% na década de 90.(8) Em um recente estudo populacional, a mortalidade na SAM grave foi de 6,6%.(2) Essa melhora nos resultados é consequência de novas abordagens nos cuidados obstétricos e neonatais, especialmente evitando-se a pós-maturidade e tendo uma abordagem obstétrica mais agressiva nos casos de sofrimento fetal.(27) O principal fator relacionado ao mau prognóstico é a presença de HPPRN.(10)

A morbidade está relacionada principalmente com o grau de asfixia perinatal e seqüelas pulmonares, renais e neurológicas. O processo de reabsorção do mecônio do pulmão pode levar meses e a morbidade respiratória nesses pacientes não é incomum.(60) Cerca de 5% dos recém-nascidos com SAM têm necessidade de oxigênio suplementar com um mês, e diversas crianças que tiveram SAM no período neonatal apresentam doenças respiratórias, como broncoespasmo e pneumonia.(22)

Os estudos de novas estratégias de tratamento, entre elas o uso do surfactante e do LBA, evidenciam alguma melhora em oxigenação e redução de indicação de ECMO. Entretanto, novos estudos são necessários para definir indicações mais precisas e impactos esperados com o uso de novas abordagens terapêuticas.

MODELO EXPERIMENTAL DE ASPIRAÇÃO DE MECÔNIO EM PORCOS

Diversos animais já foram utilizados como modelos experimentais de SAM. Entretanto, os modelos que utilizam porcos são os mais freqüentemente descritos. A SAM experimental em porcos é muito semelhante à que ocorre em humanos em termos fisiopatológicos e histológicos,(7, 75) incluindo alterações prolongadas nas trocas gasosas, piora da mecânica pulmonar, presença de edema hemorrágico e restos protéicos, entre outros aspectos.(75) Entretanto, tais modelos podem não refletir o curso total da SAM em humanos.(7) Muitos recém-nascidos têm outros comecorativos que não ocorrem em modelos experimentais como, por exemplo, possibilidade de sofrimento intra-útero e inalação de mecônio em um pulmão preenchido com líquido.(75) Além disso, os modelos experimentais de SAM apresentam hipertensão pulmonar, mas sem a labilidade habitualmente encontrada em humanos com SAM.(75)

Os porcos recém-nascidos têm um peso médio ao nascimento de $1,5 \pm 0,4$ kg e as técnicas dos procedimentos invasivos são semelhantes às realizadas em recém-nascidos humanos. Apesar da SAM ocorrer apenas em recém-nascidos, a maioria dos estudos utiliza porcos com algumas semanas de vida. Poucos estudos para avaliar o tipo de lesão pulmonar causada pelo mecônio utilizaram porcos recém-nascidos.(7, 20, 23, 74)

A temperatura retal em geral é mantida, através de um berço aquecido, entre 38° e 39° Celsius.(7) A manutenção hídrica geralmente utilizada é 80ml/kg/dia de soro glicosado a 5% ou 6ml/kg/h.(7, 16) Antibióticos (ampicilina e gentamicina) podem ser utilizados.(7)

As medicações utilizadas para sedação e analgesia podem ser administradas por via intramuscular (IM), intravenosa (IV) ou intraperitoneal (IP). As mais comumente usadas incluem o pentobarbital (15-30mg/kg/dose IP), ketamina (2-40mg/kg/dose IM ou IV), morfina (0,1mg/kg/dose IV), midazolam (0,2mg/kg/dose IV) e fentanil (5µg/kg/dose IV).

Os bloqueadores musculares mais utilizados são o pancurônio (0,1mg/kg/dose IV) ou o vecuronium (0,2mg/kg/dose IV).

O acesso à via aérea pode ser obtido por intubação traqueal, utilizando-se tubo endotraqueal número 3.0, ou através de traqueostomia com tubo 3,5.(73, 74, 85)

Os acessos venoso e arterial podem ser obtidos através dos vasos umbilicais em porcos recém-nascidos.(7, 74, 85) Em animais maiores utilizam-se veias periféricas ou jugular externa e artérias femoral ou carótida.(16, 73) A técnica de cateterização umbilical é a mesma utilizada em recém-nascidos, com cateter 3,5French arterial e 5French venoso.

A monitorização em geral inclui frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, eletrocardiograma e saturação.(19)

O sangue para controle gasométrico é coletado através de um cateter arterial e, em geral, obtido antes da instilação do mecônio e 30 a 40 minutos após, para avaliar a indução da aspiração.(73, 74) Após o procedimento terapêutico, as gasometrias arteriais são coletadas a partir de 20 minutos até a quinta ou sexta hora.(73, 74)

Os parâmetros ventilatórios são muito variáveis em diferentes estudos. Sugere-se como parâmetros de base um pico de pressão inspiratória (*positive inspiratory pressure* - PIP) de 20cmH₂O, pressão expiratória (*positive end-expiratory pressure* - PEEP) de 5cmH₂O, frequência respiratória de 40 movimentos por minuto, tempo inspiratório de 0,4 e fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 1,0.(73, 74, 85) A manutenção dos parâmetros fixos de ventilação mecânica foi sugerido em estudos prévios.(5, 20, 74, 75) Outros estudos iniciam com parâmetros mais baixos (PIP 12-13cmH₂O, PEEP 3cmH₂O, frequência de 20-25 movimentos por minuto e FiO₂ de 0,9.(7) Alterações de parâmetros são baseadas nas gasometrias arteriais para manter a PaO₂ entre 60-70 torr e a PaCO₂ entre 40 e 45 torr.

Para induzir a SAM, habitualmente, tem-se utilizado o primeiro mecônio eliminado por recém-nascidos humanos. As amostras podem ser liofilizadas ou filtradas em gaze,

congeladas e, em geral, são diluídas em soro fisiológico ou água destilada a 20%.(7, 72-74) Entretanto, em um estudo foi utilizado mecônio em uma concentração de 65% para simular o mecônio espesso.(23) Outros autores utilizaram mecônio diluído a 10%,(19) e a 33%.(16) A dose administrada é de 3 a 10ml/kg.(7, 18, 74) Dargaville et al. repetiram uma dose de mecônio de 1 à 2 ml/kg se a saturação não ficasse menor que 92%.(75)

O aspirado traqueal pode ser realizado com uma sonda de 8French até clarear a secreção,(73) ou utilizando soro fisiológico em alíquotas de 2ml por 3 vezes.(74)

O lavado broncoalveolar (LBA) com soro fisiológico ou surfactante diluído pode ser realizado com volumes desde 3 até 80ml/kg.(60, 63, 73, 74) Em geral, o procedimento terapêutico é realizado em cerca de 30 minutos a 1 hora após a indução da SAM.(5, 74) Entretanto, em um estudo foi realizado com 15 minutos.(19) Baseado no estudo de Dargaville et al.,(75) parece que volumes maiores no LBA são mais efetivos em remover o mecônio da via aérea, particularmente quando este já atingiu regiões mais distais. Entretanto, volumes acima de 30ml/kg não parecem ter benefício.(75) A quantidade de fluido administrado por vez varia de 1ml até 15ml/kg.(60, 63, 74) Alíquotas maiores parecem ser mais efetivas na lavagem do mecônio depositado distalmente.(75) O volume aspirado é medido e pode ser separada a porção sólida para verificar-se o percentual de mecônio ou material sólido recuperado.(74, 75) Observou-se que utilizando-se analgésicos opióides e paralisantes musculares, o volume recuperado do LBA é maior.(60)

Quando o LBA é realizado com surfactante diluído, em geral utiliza-se uma concentração de 2,5 à 12mg de fosfolípido por mililitro de solução fisiológica.(63)

O surfactante como dose complementar após um LBA não foi avaliado em estudos experimentais de SAM. O procedimento terapêutico tem sido realizado entre 30 e 40 minutos após a indução da aspiração de mecônio.

O LBA para análise citológica e coleta de material para análise bioquímica foi realizado em um estudo para avaliar as alterações inflamatórias na SAM.(7) Foi coletado com 4, 12, 24 e 48 horas após a instilação do mecônio. Utiliza-se de 1 ml/kg de soro fisiológico aspirado após 3 ciclos do respirador, podendo ser repetido 3 vezes. Foram demonstradas alterações pulmonares inflamatórias a partir de 6 horas após a instilação do mecônio.(23, 30) O material pode ser centrifugado a 150 x g a 4° Celsius por 10 minutos,(75) e o sobrenadante pode ser congelado a -70° Celsius para proceder a análise bioquímica.(7)

Os animais, em geral, são sacrificados com injeção de cloreto de potássio ou pentobarbital 80 mg/kg.(73-75, 85)

As variáveis mais utilizadas para avaliar a resposta aos diversos tratamentos na SAM experimental incluem a pressão parcial de oxigênio (PaO_2),(72, 74) o gradiente alvéolo arterial ($A-a DO_2 = FiO_2 \times 713 - PaCO_2$), a relação PaO_2 / FiO_2 ,(15) o índice de oxigenação ($IO = FiO_2 \times \text{pressão média de via aérea} \times 100 / PaO_2$),(66) e a razão do PO_2 arterial e alveolar (a/APO_2).(18) Também podem ser avaliadas alterações na mecânica pulmonar, tais como volume corrente, pressão média de via aérea e complacência pulmonar.(15)

A coleta do material para análise histopatológica e análise bioquímica pode ser realizada a partir da sexta hora após a indução da SAM experimental, visto que já foram demonstradas alterações pulmonares inflamatórias 6 horas após a instilação do mecônio.(23, 30) O coração e pulmões são retirados em bloco e a traquéia é preenchida com uma solução de formaldeído. Após, as peças são imersas na mesma solução para posterior análise. As amostras são coletadas dos lobos inferiores de ambos os pulmões. O corante habitualmente utilizado é a hematoxilina-eosina.(19, 74) O patologista deve ser cegado, e as principais descrições envolvem grau de atelectasia (de 0 à 4), infiltrado

inflamatório, restos proteicos e celulares e hemorragia intra-alveolar, bem como presença de mecônio residual.(75)

REFERÊNCIAS

1. Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics*. 1999; 103(5): 1014-8.
 2. Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics*. 2006; 117(5): 1712-21.
 3. Colvero MO, Colvero AP, Garcia PC, Fiori RM. Novas opções terapêuticas na síndrome de aspiração de mecônio. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2006; 6(4): 367-74.
 4. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr Clin North Am*. 1998; 45(3): 511-29.
 5. Ohama Y, Ogawa Y. Treatment of meconium aspiration syndrome with surfactant lavage in an experimental rabbit model. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 28(1): 18-23.
 6. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, Wert SE. Acute Respiratory Disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. *Neonatology - Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 1999. p. 494-7.
 7. Davey AM, Becker JD, Davis JM. Meconium aspiration syndrome: physiological and inflammatory changes in a newborn piglet model. *Pediatr Pulmonol*. 1993; 16(2): 101-8.
 8. Liu WF, Harrington T. Delivery room risk factors for meconium aspiration syndrome. *Am J Perinatol*. 2002; 19(7): 367-78.
 9. Lista G, Bianchi S, Castoldi F, Fontana P, Cavigioli F. Bronchoalveolar lavage with diluted porcine surfactant in mechanically ventilated term infants with meconium aspiration syndrome. *Clin Drug Investig*. 2006; 26(1): 13-9.
-

10. Guinsburg R, Miyoshi MH. Síndrome de Aspiração de Mecônio. *Jornal de Perinatologia - Aparelho Respiratório em Neonatologia*. 2001;Parte II: 273-90.
 11. Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, Donn SM, Desai H, Walsh WF, et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 2002; 109(6): 1081-7.
 12. Diniz EMA, Ceccon MEJR. Síndrome de aspiração meconial. *Pediatria Moderna*. 2000; 36: 42-4.
 13. Salvia-Roiges MD, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Rodriguez-Miguel JM. Efficacy of three treatment schedules in severe meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr*. 2004; 93(1): 60-5.
 14. Wu JM, Yeh TF, Wang JY, Wang JN, Lin YJ, Hsieh WS, et al. The role of pulmonary inflammation in the development of pulmonary hypertension in newborn with meconium aspiration syndrome (MAS). *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1999; 18: 205-8.
 15. Calkovska A, Sun B, Curstedt T, Renheim G, Robertson B. Combined effects of high-frequency ventilation and surfactant treatment in experimental meconium aspiration syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43(2): 135-45.
 16. Wiswell TE, Peabody SS, Davis JM, Slayter MV, Bent RC, Merritt TA. Surfactant therapy and high-frequency jet ventilation in the management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res*. 1994; 36(4): 494-500.
 17. Sevecova-Mokra D, Calkovska A, Drgova A, Javorka M, Javorka K. Treatment of experimental meconium aspiration syndrome with surfactant lung lavage and conventional vs. asymmetric high-frequency jet ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38(4): 285-91.
-

18. Rais-Bahrami K, Rivera O, Seale WR, Short BL. Effect of nitric oxide in meconium aspiration syndrome after treatment with surfactant. *Crit Care Med.* 1997; 25(10): 1744-7.
 19. Marraro G, Bonati M, Ferrari A, Barzaghi MM, Pagani C, Bortolotti A, et al. Perfluorocarbon broncho-alveolar lavage and liquid ventilation versus saline broncho-alveolar lavage in adult guinea pig experimental model of meconium inhalation. *Intensive Care Med.* 1998; 24(5): 501-8.
 20. Nakamura T, Matsuzawa S, Sugiura M, Tamura M. A randomised control study of partial liquid ventilation after airway lavage with exogenous surfactant in a meconium aspiration syndrome animal model. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82(2): F160-2.
 21. Jeng MJ, Soong WJ, Lee YS, Chang HL, Shen CM, Wang CH, et al. Effects of therapeutic bronchoalveolar lavage and partial liquid ventilation on meconium-aspirated newborn piglets. *Crit Care Med.* 2006; 34(4): 1099-105.
 22. Wiswell TE. Advances in the treatment of the meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr Suppl.* 2001; 90(436): 28-30.
 23. Korhonen K, Soukka H, Halkola L, Peuravuori H, Aho H, Pulkki K, et al. Meconium induces only localized inflammatory lung injury in piglets. *Pediatr Res.* 2003; 54(2): 192-7.
 24. Sun B, Curstedt T, Robertson B. Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration. *Acta Paediatr.* 1993; 82(2): 182-9.
 25. Rossi EM, Philipson EH, Williams TG, Kalhan SC. Meconium aspiration syndrome: intrapartum and neonatal attributes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(5): 1106-10.
-

26. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, Goldsmith L, Szyld E, Weiss K, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics*. 2000; 105(1): 1-7.
 27. Yoder BE. Predicting meconium aspiration syndrome in the delivery suite. *Pediatrics*. 1997; 100: 504-5.
 28. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant and surfactant inhibitors in meconium aspiration syndrome. *J Pediatr*. 2001; 138(1): 113-5.
 29. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 1996; 97(1): 48-52.
 30. Tyler DC, Murphy J, Cheney FW. Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. *Pediatrics*. 1978; 62(4): 454-9.
 31. de Beaufort AJ, Bakker AC, van Tol MJ, Poorthuis BJ, Schrama AJ, Berger HM. Meconium is a source of pro-inflammatory substances and can induce cytokine production in cultured A549 epithelial cells. *Pediatr Res*. 2003; 54(4): 491-5.
 32. Tegtmeier FK, Gortner L, Ludwig A, Brandt E. In vitro modulation of induced neutrophil activation by different surfactant preparations. *Eur Respir J*. 1996; 9(4): 752-7.
 33. Angert RM, Pilon AL, Chester D, Davis JM. CC10 reduces inflammation in meconium aspiration syndrome in newborn piglets. *Pediatr Res*. 2007; 62(6): 684-8.
 34. Hilgendorff A, Rawer D, Doerner M, Tutdibi E, Ebsen M, Schmidt R, et al. Synthetic and natural surfactant differentially modulate inflammation after meconium aspiration. *Intensive Care Med*. 2003; 29(12): 2247-54.
 35. de Beaufort AJ, Pelikan DM, Elferink JG, Berger HM. Effect of interleukin 8 in meconium on in-vitro neutrophil chemotaxis. *Lancet*. 1998; 352(9122): 102-5.
-

-
36. Goldman G, Welbourn R, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Neutrophil adhesion receptor CD18 mediates remote but not localized acid aspiration injury. *Surgery*. 1995; 117(1): 83-9.
 37. Gooding CA, Gregory GA, Taber P, Wright RR. An experimental model for the study of meconium aspiration of the newborn. *Radiology*. 1971; 100(1): 137-40.
 38. Kattwinkel J. Surfactant lavage for meconium aspiration: a word of caution. *Pediatrics*. 2002; 109(6): 1167-8.
 39. Kobayashi T, Wu H, Cui X, Li W, Matsuhisa D, Tanaki N, et al. Effects of surfactant replacement on irregular overdistension of meconium-injured lungs in rats. *Neonatology*. 2008; 93(2): 117-24.
 40. Luz JH, Fiori HH, Pereira MR, Piva J, Fiori RM. Stable microbubble test for evaluation of surfactant inhibition by meconium, human albumin and blood and restoration of surfactant activity by dextran. *Annals of 17th International Workshop on Surfactant Replacement*; 2002 May; Cagliari, Italy; 2002.
 41. Moses D, Holm BA, Spitale P, Liu MY, Enhorning G. Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164(2): 477-81.
 42. Janssen DJ, Carnielli VP, Cogo P, Bohlin K, Hamvas A, Luijendijk IH, et al. Surfactant phosphatidylcholine metabolism in neonates with meconium aspiration syndrome. *J Pediatr*. 2006; 149(5): 634-9.
 43. El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3): CD002054.
 44. Stevens TP, Sinkin RA. Surfactant replacement therapy. *Chest*. 2007; 131(5): 1577-82.
-

-
45. Higgins ST, Wu AM, Sen N, Spitzer AR, Chander A. Meconium increases surfactant secretion in isolated rat alveolar type II cells. *Pediatr Res.* 1996; 39(3): 443-7.
 46. Robinson TW, Roberts AM. Effects of exogenous surfactant on gas exchange and compliance in rabbits after meconium aspiration. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33(2): 117-23.
 47. Clark DA, Nieman GF, Thompson JE, Paskanik AM, Rokhar JE, Bredenberg CE. Surfactant displacement by meconium free fatty acids: an alternative explanation for atelectasis in meconium aspiration syndrome. *J Pediatr.* 1987; 110(5): 765-70.
 48. Sun B, Curstedt T, Robertson B. Exogenous surfactant improves ventilation efficiency and alveolar expansion in rats with meconium aspiration. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154(3): 764-70.
 49. Hansen T, Corbet A. Disorders of the transition. In: Taeusch W, Ballard RA, editors. *Avery's Diseases of the Newborn.* 7th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1998. p. 620.
 50. Cleary GM, Antunes MJ, Ciesielka DA, Higgins ST, Spitzer AR, Chander A. Exudative lung injury is associated with decreased levels of surfactant proteins in a rat model of meconium aspiration. *Pediatrics.* 1997; 100(6): 998-1003.
 51. Oh MH, Bae CW. Inhibitory effect of meconium on pulmonary surfactant function tested in vitro using the stable microbubble test. *Eur J Pediatr.* 2000; 159(10): 770-4.
 52. Park KH, Bae CW, Chung SJ. In vitro effect of meconium on the physical surface properties and morphology of exogenous pulmonary surfactant. *J Korean Med Sci.* 1996; 11(5): 429-36.
 53. Carson BS, Losey RW, Bowes WA, Jr., Simmons MA. Combined obstetric and pediatric approach to prevent meconium aspiration syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 126(6): 712-5.
-

-
54. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9434): 597-602.
55. Burchfield DJ. Physiology of Resuscitation. In: Polin RA, Fox WW, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1998. p. 1028-9.
56. Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, Faron G, Alexander S, Goffinet F, et al. Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 353(9): 909-17.
57. Balaraman V, Meister J, Ku TL, Sood SL, Tam E, Killeen J, et al. Lavage administration of dilute surfactants after acute lung injury in neonatal piglets. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(1): 12-7.
58. Ahumada CA, Goldsmith JP. Continuous Distending Pressure. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, editors. *Assisted Ventilation of the Neonate*. 3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1996. p. 151-65.
59. Shaffer TH, Wolfson MR. Liquid Ventilation. In: Polin RA, Fox WW, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1998. p. 1219-42.
60. Dargaville PA, Mills JF, Copnell B, Loughnan PM, McDougall PN, Morley CJ. Therapeutic lung lavage in meconium aspiration syndrome: a preliminary report. *J Paediatr Child Health*. 2007; 43(7-8): 539-45.
61. Been JV, Zimmermann LJ. What's new in surfactant? A clinical view on recent developments in neonatology and paediatrics. *Eur J Pediatr*. 2007; 166(9): 889-99.
62. Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate*. 2006; 89(4): 323-9.
-

-
63. Calkovska A, Mokra D, Drgova A, Zila I, Javorka K. Bronchoalveolar lavage with pulmonary surfactant/dextran mixture improves meconium clearance and lung functions in experimental meconium aspiration syndrome. *Eur J Pediatr.* 2008; 167(8): 851-7.
64. Auten RL, Notter RH, Kendig JW, Davis JM, Shapiro DL. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics.* 1991; 87(1): 101-7.
65. Khammash H, Perlman M, Wojtulewicz J, Dunn M. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics.* 1993; 92(1): 135-9.
66. Halliday HL, Speer CP, Robertson B. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant. Collaborative Surfactant Study Group. *Eur J Pediatr.* 1996; 155(12): 1047-51.
67. Lotze A, Knight GR, Martin GR, Bulas DI, Hull WM, O'Donnell RM, et al. Improved pulmonary outcome after exogenous surfactant therapy for respiratory failure in term infants requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* 1993; 122(2): 261-8.
68. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Survanta in Term Infants Study Group. J Pediatr.* 1998; 132(1): 40-7.
69. Lyra JC, Mascaretti RS, Precioso AR, Chang YC, Costa MT, Vaz FA, et al. Different doses of exogenous surfactant for treatment of meconium aspiration syndrome in newborn rabbits. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004; 59(3): 104-12.
70. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial. *Acta Paediatr.* 2005; 94(7): 896-902.
71. Maturana A, Torres-Pereira J, Salinas R, Astudillo P, Moya FR. The Chile Surf Group. A randomized trial of natural surfactant for moderate to severe meconium aspiration syndrome. *PAS Meeting; 2005; Washington, D.C.; 2005. p. 1545.*
-

-
72. Cochrane CG, Revak SD, Merritt TA, Schraufstatter IU, Hoch RC, Henderson C, et al. Bronchoalveolar lavage with KL4-surfactant in models of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res.* 1998; 44(5): 705-15.
 73. Paranka MS, Walsh WF, Stancombe BB. Surfactant lavage in a piglet model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res.* 1992; 31(6): 625-8.
 74. Colvero MO, Fiori HH, Fiori RM, Luz JH, de Paula D, Oppermann C, et al. Bronchoalveolar lavage plus surfactant in a piglet model of meconium aspiration syndrome. *Neonatology.* 2008; 93(3): 188-92.
 75. Dargaville PA, Mills JF, Headley BM, Chan Y, Coleman L, Loughnan PM, et al. Therapeutic lung lavage in the piglet model of meconium aspiration syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(4): 456-63.
 76. Balaraman V, Sood SL, Finn KC, Hashiro G, Uyehara CF, Easa D. Physiologic response and lung distribution of lavage versus bolus Exosurf in piglets with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(6): 1838-43.
 77. Meister J, Balaraman V, Ramirez M, Uyehara CF, Killeen J, Ku T, et al. Lavage administration of dilute surfactant in a piglet model of meconium aspiration. *Lung.* 2004; 182(4): 227-40.
 78. Lo CW, Jeng MJ, Chang FY, Yang JF, Lee YS, Soong WJ, et al. Therapeutic lung lavage with diluted surfactant in neonates with severe meconium aspiration syndrome. *J Chin Med Assoc.* 2008; 71(2): 103-9.
 79. Kinsella JP. Meconium aspiration syndrome: is surfactant lavage the answer? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(4): 413-4.
 80. Kaneko M, Watanabe J, Ueno E. Surfactant lavage and replacement in meconium aspiration syndrome with pulmonary hemorrhage. *J Perinat Med.* 2001; 29(4): 351-6.
-

81. Moller JC, Kohl M, Reiss II, Diederich W, Nitsche EM, Gopel W, et al. Saline lavage with substitution of bovine surfactant in term neonates with meconium aspiration syndrome (MAS) transferred for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a pilot study. *Crit Care*. 1999; 3(1): 19-22.
82. Gommers D, Eijking EP, So KL, van't Veen A, Lachmann B. Bronchoalveolar lavage with a diluted surfactant suspension prior to surfactant instillation improves the effectiveness of surfactant therapy in experimental acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Intensive Care Med*. 1998; 24(5): 494-500.
83. Mosca F, Colnaghi M, Castoldi F. Lung lavage with a saline volume similar to functional residual capacity followed by surfactant administration in newborns with severe meconium aspiration syndrome. *Intensive Care Med*. 1996; 22(12): 1412-3.
84. Moller JC, Reiss I, Kohl M, Ahrens P, Gortner L. Treatment of severe meconium aspiration syndrome (MAS) with saline lavage and surfactant resupplementation. *Intensive Care Med*. 1997; 23(suppl 1): S15.
85. Tessler RB, Zadinello M, Fiori H, Colvero M, Belik J, Fiori RM. Tadalafil improves oxygenation in a model of newborn pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9(3): 330-2.
-

JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Apesar da melhora no manejo obstétrico e das novas alternativas de tratamento da SAM nas últimas décadas, esta continua sendo uma causa importante morbimortalidade neonatal. A SAM também é a principal indicação do uso de ECMO nos casos graves. O surfactante e o lavado broncoalveolar (LBA) vêm sendo estudados com resultados bastante promissores dependendo da sua forma de administração. Torna-se importante a realização de novos estudos para avaliar as possíveis vantagens no uso dessas novas estratégias de tratamento, bem como para definir a dose ideal e o melhor momento a serem administradas. Além disso, uma dose complementar de surfactante após o LBA com surfactante diluído ainda não foi avaliada de forma sistemática em estudos experimentais.

A hipótese a ser testada nesse estudo é que a utilização de uma dose complementar de surfactante, após um lavado broncoalveolar com surfactante diluído, levaria a uma melhora na oxigenação em curto prazo em um modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio. Uma vez demonstrado o benefício do uso de LBA com surfactante diluído em modelo experimental de aspiração de mecônio, poderíamos considerar seu uso experimentalmente em recém-nascidos.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMÁRIO

- a) Comparar o efeito do LBA com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante com um grupo controle em modelo animal de SAM.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Comparar o efeito do LBA com surfactante diluído com um grupo controle em modelo animal de SAM;
 - b) Comparar o efeito do surfactante administrado em bolus com um grupo controle em modelo animal de SAM;
 - c) Comparar entre si os grupos controle, LBA com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante, LBA com surfactante ou surfactante em bolus no que se refere à oxigenação;
 - d) Reproduzir um modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio em porcos recém-nascidos;
 - e) Comparar o volume recuperado no aspirado traqueal dos grupos LBA com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante e LBA sem surfactante complementar.
-

CAPÍTULO II

MATERIAL E MÉTODO

MATERIAL E MÉTODO DO ESTUDO

Em um estudo experimental, foram utilizados 25 porcos recém-nascidos. Estes foram posicionados em uma mesa cirúrgica, na posição supina, próximos de um aquecedor com o objetivo de manter a temperatura axilar entre 37° e 38° Celsius. Após sedá-los com ketamina 2 mg/kg administrada intramuscular, passado um cateter umbilical venoso 5French através do qual era administrado fentanil 5mcg/kg intermitente para analgesia. Em seguida, a pele da região cervical anterior era infiltrada com lidocaína 2%, sem vasoconstritor, para proceder a traqueostomia (Figuras 1, 2, 3 e 4).



Fig 1 - Anestesia local realizada antes da traqueostomia



Fig 2 - Incisão da pele



Fig 3- Dissecção da traquéia



Fig 4- Incisão do anel traqueal

Foi utilizada uma cânula endotraqueal 3,5, sendo introduzida na traquéia cerca de 3,5 a 4,0cm (Figuras 5 e 6).



Fig 5- Inserção da cânula traqueal



Fig 6- Animal traqueostomizado

Após a obtenção do acesso da via aérea, era administrado pancurônio 0,1mg/kg/dose. Com o animal sedado, analgesiado e paralisado adequadamente, era obtido o acesso arterial central para obtenção de gasometrias arteriais. Para tal, foi utilizado um cateter umbilical 3,5French utilizando-se técnica semelhante à utilizada em recém-nascidos (Figura 7).



Fig 7- Cateter umbilical arterial e venoso

O fentanil e o pancurônio eram repetidos a cada 1 a 2 horas ou quando julgado necessário para mantê-los anestesiados e paralisados. Nos cateteres venoso e arterial era infundido SG 5% intermitentemente num volume de cerca de 80ml/kg/dia.(1) Foram monitorizadas a frequência cardíaca e a temperatura axilar. Os porcos foram colocados em um ventilador limitado por pressão, ciclado a tempo (BP 200 – Pro-Medico - RJ), conforme se observa na figura 8. Os parâmetros ventilatórios após a indução da aspiração de mecônio foram padronizados com uma frequência respiratória de 40, PEEP de 5cmH₂O, PIP de 20cmH₂O, fluxo de 6l/min, FiO₂ de 1,0 e um tempo inspiratório aproximado de 0,4 segundos. Esses parâmetros foram mantidos durante todo o experimento. Se houvesse bradicardia (frequência cardíaca menor de 100 batimentos) ou gasometria arterial com retenção excessiva de CO₂ (>100) o PIP era aumentado transitoriamente em 5cmH₂O, de forma semelhante ao método utilizado por Dargaville et al.(2) Foi coletada uma gasometria arterial de base (analisada no aparelho ABL 5 – Radiometer – Copenhagen – Denmark) com os seguintes parâmetros de ventilação mecânica: frequência respiratória de 25, PEEP de 5cmH₂O, PIP de 15cmH₂O, fluxo de 6l/min, FiO₂ de 1,0 e um tempo inspiratório de 0,4 segundos.



Fig 8- Animais preparados para o início do estudo

Após a coleta desta gasometria, era administrado mecônio humano 5ml/kg, diluído a 20% com soro fisiológico, via endotraqueal, em alíquota única, através de uma seringa conectada ao tubo endotraqueal, em cerca de 30 segundos, de acordo com a técnica descrita por Wiswell et al.,(3) mostrada nas figuras 9 e 10.



Fig 9- Instilação do mecônio na traquéia



Fig 10- Ventilação com pressão positiva

O mecônio foi coletado de recém-nascidos a termo saudáveis, diluído, e mantido refrigerado até o seu uso.(2) Outra gasometria foi coletada 30 minutos após para avaliar a indução da SAM. Se o PaO_2 após a administração do mecônio fosse superior a 100mmHg, era repetida uma dose de 2,5ml/kg de mecônio.

Após a indução da aspiração de mecônio, os animais foram randomizados em 4 grupos: Grupo I - controle; Grupo II - LBA com surfactante diluído sem dose complementar de surfactante; Grupo III - LBA com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante 100mg/kg; Grupo IV – dose de surfactante de 100mg/kg sem LBA.

Para o lavado broncoalveolar com surfactante (Grupos II e III), este era diluído em soro fisiológico a uma concentração de 5mg/ml e um volume de 15ml/kg era administrado através do tubo endotraqueal, em alíquotas de 2ml, conforme técnica utilizada por Lam et al.(4) (Figura 11).



Fig 11- Administração de surfactante diluído para o lavado broncoalveolar

A aspiração era feita com uma sonda de aspiração traqueal número 6 após a administração de cada alíquota do lavado sob uma pressão negativa de aproximadamente 100cmH₂O (Figuras 12 e 13).



Fig 12- Aspirador elétrico com reservatório (Aspiramax – NS Indústria de Aparelhos Médicos Ltda – São Paulo – Brasil)



Fig 13 - Aspiração traqueal após lavado broncoalveolar

Este processo era repetido até o término do volume previsto. Entre as aspirações, os animais eventualmente eram ventilados com balão auto-inflável se houvesse bradicardia (menos de 100 batimentos por minuto). O volume recuperado foi medido.

No Grupo III, após a realização do LBA, era administrada uma dose de surfactante de 100mg/kg via intratraqueal conforme técnica usual em recém-nascidos. O surfactante utilizado foi o alfa poractante (Curosurf® - Farmalab / Chiesi Farmaceutici S.p.A. – Parma – Itália) de origem porcina.

As gasometrias arteriais, em todos os grupos, foram coletadas 30 minutos após o término do procedimento terapêutico e 3 horas após a administração do mecônio para avaliar a resposta aos diferentes tratamentos. As variáveis gasométricas analisadas incluíram o pH, PaO₂, PaCO₂, e a variação da PaO₂ (Δ PaO₂) entre as gasometrias realizadas antes do procedimento, 30 minutos e 3 horas após o mesmo.

Ao término do experimento, os animais eram sacrificados com injeção de cloreto de potássio.

O experimento foi desenvolvido no Laboratório de Cirurgia Experimental do Hospital São Lucas da PUC/RS (Figura 14).



Fig 114 - Laboratório de Cirurgia Experimental do HSL / PUC

Ética

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Foi utilizado apenas o número necessário de animais e todos foram devidamente anestesiados e sedados.

Análise Estatística

Todas as variáveis foram expressas como média e desvio-padrão. O teste t de student foi utilizado na comparação de cada grupo com o grupo controle. Para a análise entre todos os grupos foi utilizada a análise de variância de um critério de classificação (ANOVA). Para avaliar as alterações entre os momentos pré e pós intervenções, foi utilizado o delta ou diferença entre as medidas. Um p menor que 0,05 indica uma diferença estatisticamente significativa. Foi utilizado o programa EpiInfo versão 6.0. Na ocorrência de morte de algum animal este seria excluído da análise e outro animal seria incluído.

REFERÊNCIAS

1. Korhonen K, Soukka H, Halkola L, Peuravuori H, Aho H, Pulkki K, et al. Meconium induces only localized inflammatory lung injury in piglets. *Pediatr Res.* 2003; 54(2): 192-7.
 2. Dargaville PA, Mills JF, Headley BM, Chan Y, Coleman L, Loughnan PM, et al. Therapeutic lung lavage in the piglet model of meconium aspiration syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(4): 456-63.
 3. Wiswell TE, Peabody SS, Davis JM, Slayter MV, Bent RC, Merritt TA. Surfactant therapy and high-frequency jet ventilation in the management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res.* 1994; 36(4): 494-500.
 4. Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics.* 1999; 103 (5): 1014-8.
-

CAPÍTULO III

INTRODUÇÃO

Apesar de a incidência da SAM estar diminuindo, esta ainda é uma importante causa de morbimortalidade.(1, 2) A fisiologia da SAM é caracterizada por uma fase inicial de obstrução da via aérea seguida por um processo inflamatório complexo e inativação do sistema surfactante.(2-8) Como consequência, podem ocorrer atelectasia pulmonar, pneumotórax e hipertensão pulmonar.(7)

A reposição de surfactante e o lavado broncoalveolar (LBA) vêm sendo estudados nos últimos anos e tem mostrado benefícios aparentes. Auten et al. realizaram um ensaio clínico não controlado com sete recém-nascidos a termo em ventilação mecânica por SAM. Foi utilizado um surfactante bovino em até quatro doses de 90mg/kg, observando-se melhora do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (A/a DO₂) e do índice de oxigenação (IO).(9) Nenhum paciente morreu e não houve complicações durante o procedimento, motivando novos estudos controlados. Khammash et al. e Halliday et al. descreveram melhora na oxigenação em recém-nascidos tratados com surfactante.(10, 11) Findlay et al. e Lotze et al. relataram que a reposição de surfactante reduz a incidência respiratória com necessidade de uso da membrana de oxigenação extra-corpórea (*extracorporeal membrane oxygenation* - ECMO).(12, 13)

Diversas técnicas de LBA vêm sendo também estudadas nos últimos anos, com resultados variáveis. O LBA visa remover as substâncias nocivas presentes na via aérea dos recém-nascidos com SAM, entre elas o próprio mecônio, neutrófilos, restos protéicos e mediadores inflamatórios.(14) Paranka et al. foram os primeiros autores a realizarem LBA com surfactante em modelos experimentais de SAM.(15) Os resultados observados sugerem que o LBA com surfactante não é mais efetivo que o realizado com soro

fisiológico no sentido de melhorar o A/a DO₂, o IO, a função pulmonar e de reduzir as alterações histológicas.

Em um estudo piloto em recém-nascidos humanos com SAM para avaliar a eficácia e segurança do LBA com surfactante, Lam et al. realizaram LBA com 15ml/kg de surfactante diluído em solução salina.(1) Em 48 horas, foi observado melhora do IO, diminuição da pressão média de via aérea, diminuição da necessidade de oxigênio e melhora do A/a DO₂. O procedimento foi bem tolerado e não teve complicações.

Recentemente, Wiswell et al. realizaram um estudo piloto aberto, multicêntrico, randomizado e controlado avaliando o efeito do LBA com surfactante. Vinte e dois recém-nascidos foram randomizados para receber o tratamento convencional para SAM ou LBA com solução de surfactante a 2,5mg/ml, realizado com um volume de 8ml/kg por duas vezes. O terceiro LBA foi realizado com uma solução de 10mg/ml de fosfolípídeo. O procedimento foi considerado seguro e houve uma tendência, não estatisticamente significativa, do grupo do lavado ter um desmame mais precoce da ventilação mecânica e uma diminuição do IO nas primeiras 96 horas.(14)

Em um relato de casos de SAM com hemorragia pulmonar, Kaneko et al. utilizaram uma pequena dose complementar de surfactante (40mg/kg) após o LBA com surfactante diluído, observando melhora na oxigenação e desmame da ventilação mecânica.(16)

Mosca et al. relataram dois casos de recém-nascidos com SAM grave nos quais foi realizado LBA com 30ml/kg de soro fisiológico em duas alíquotas. O procedimento foi realizado com 3 e 7 horas de vida, seguido de uma dose complementar do surfactante Alveofact® (100mg/kg). Ambos toleraram bem o procedimento e apresentaram melhora gasométrica e radiológica.(17)

Möller et al. realizaram um estudo aberto em 12 recém-nascidos a termo com SAM entre 4 e 16 horas de vida, com critérios de uso de ECMO (IO maior que 40). Foi realizado LBA com 5-10ml/kg de soro fisiológico até clarear a secreção traqueal, sendo após administrada uma dose de 100mg/kg de surfactante (Alveofact®). O procedimento foi bem tolerado e observou-se uma diminuição do IO de $49,4 \pm 13,3$ para $27,4 \pm 7,3$ ($p < 0,01$). Nove pacientes não necessitaram ECMO e todos sobreviveram sem comprometimento neurológico com 12 meses.(18, 19)

Recentemente, publicamos um estudo de SAM experimental em porcos recém-nascidos no qual o grupo que foi tratado com lavado broncoalveolar com soro fisiológico (15ml/kg) seguido de dose complementar de surfactante (Curosurf® 100mg/kg) apresentou melhor oxigenação em curto prazo e menos reação inflamatória no alvéolo comparativamente a um grupo controle. A técnica de indução da SAM e modo de tratamento foram semelhantes ao utilizado no presente estudo, entretanto, foi utilizado apenas soro fisiológico para o LBA.(20)

A utilização de LBA, seguido de uma dose complementar de surfactante, teria cinco propósitos: (a) remoção do mecônio para desobstrução da via aérea; (b) restabelecimento da função surfactante inibida pelo mecônio; (c) reversão da disfunção do surfactante devido a um edema pulmonar secundário ao lavado broncoalveolar;(16, 20, 21) (d) reposição do surfactante retirado nas aspirações; e (e) possível efeito vasodilatador pulmonar do surfactante.(18)

Devido aos resultados conflitantes do uso de surfactante, LBA com soro fisiológico e com surfactante diluído na SAM, torna-se importante a realização de novos estudos para avaliar as possíveis vantagens no uso dessas novas estratégias de tratamento, bem como

para definir a dose ideal e o melhor momento para a realização do LBA e administração de surfactante. Além disso, uma dose complementar de surfactante após o LBA com surfactante ainda não foi avaliada de forma sistemática em estudos experimentais de SAM.

Este trabalho tem por objetivo comparar com um grupo controle o efeito na oxigenação do LBA com surfactante diluído, LBA surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante e administração de surfactante sem LBA em um modelo animal de SAM.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados no estudo 25 porcos recém-nascidos a termo. Estes foram colocados sobre uma mesa cirúrgica, na posição supina, próximos de um aquecedor com o objetivo de manter a temperatura corporal entre 37° e 38°C. Após sedá-los com ketamina, na dose de 2 mg/kg, era passado um cateter umbilical venoso 5*French* através do qual era administrado fentanil, na dose de 5mcg/kg, intermitentemente, para analgesia. Em seguida, a pele da região cervical anterior era infiltrada com lidocaína 2%, sem vasoconstritor, para proceder-se a traqueostomia. Após a obtenção do acesso da via aérea era administrado pancurônio, 0,1mg/kg/dose. Com o animal sedado, analgesiado e paralisado adequadamente, era obtido o acesso arterial central para a obtenção de gasometrias arteriais. Para tal, foi utilizado um cateter umbilical 3,5*French*, usando-se técnica semelhante à utilizada em recém-nascidos. O fentanil e o pancurônio eram repetidos a cada 1 a 2 horas, ou quando julgado necessário, para mantê-los anestesiados e paralisados. Através dos cateteres venoso e arterial era infundido soro glicosado a 5%, intermitentemente, num volume de cerca de 80ml/kg/dia. Foram monitorizadas a frequência cardíaca e a temperatura axilar. Os porcos foram colocados em um ventilador limitado por

pressão e ciclado a tempo (BP 200 – Pro-Medico - RJ). Os parâmetros ventilatórios foram padronizados após a indução da aspiração de mecônio, mantendo-se uma frequência respiratória de 40, uma pressão expiratória (*positive end-expiratory pressure* – PEEP) de 5cmH₂O, um pico de pressão inspiratória (*positive inspiratory pressure* – PIP) de 20cmH₂O, um fluxo de 6litros/minuto, uma fração inspirada de O₂ (FiO₂) de 1,0 e um tempo inspiratório de 0,4 segundos. Esses parâmetros foram mantidos durante todo o experimento. Se houvesse bradicardia (frequência cardíaca menor que 100 batimentos) ou gasometria arterial com retenção excessiva de CO₂ (>100) o PIP era aumentado transitoriamente em 5cmH₂O, de forma semelhante ao método utilizado em estudo prévio.(22) Foi coletada uma gasometria arterial previamente à administração do mecônio.

Após a coleta desta gasometria de base, era administrado mecônio humano, 5ml/kg, diluído a 20% com soro fisiológico, via endotraqueal, em alíquota única, através de uma seringa conectada ao tubo endotraqueal, em cerca de 30 segundos, de acordo com a técnica descrita por Wiswell et al.(23) O mecônio foi coletado de pelo menos três recém-nascidos a termo saudáveis, tendo sido misturado, diluído, e mantido refrigerado até o seu uso.(24) Outra gasometria foi coletada 30 minutos após para avaliar a indução da SAM. Se o PaO₂ após a administração do mecônio fosse superior a 100mmHg, era repetida uma dose de 2,5ml/kg de mecônio.

Após a indução da aspiração de mecônio, os animais eram randomizados em 4 grupos: Grupo I - controle; Grupo II - LBA com surfactante diluído sem dose complementar de surfactante; Grupo III - LBA com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante 100mg/kg; Grupo IV – dose de surfactante de 100mg/kg sem LBA.

Para o lavado broncoalveolar com surfactante (Grupos II e III), este era diluído em soro fisiológico a uma concentração de 5mg/ml e um volume de 15ml/kg era administrado através de um sistema de aspiração fechado, em alíquotas de 2ml, conforme técnica utilizada por Lam et al.(1) A aspiração era feita com uma sonda traqueal número 6 após a administração de cada alíquota do soro, sob uma pressão negativa de aproximadamente 100cmH₂O. Este processo era repetido até o término do volume previsto. Entre as aspirações, os animais eram ventilados, eventualmente, com um balão auto-inflável, se houvesse bradicardia (menos de 100 batimentos). O volume recuperado era medido.

No terceiro grupo, após a realização do LBA, era administrada uma dose de surfactante de 100mg/kg, via intratraqueal, conforme técnica usual em recém-nascidos. O surfactante utilizado foi o alfa poractante (Curosurf® - Farmalab / Chiesi Farmaceutici S.p.A. – Parma – Itália) de origem porcina.

Novas gasometrias arteriais, em todos os grupos, eram coletadas 30 minutos após o término do procedimento terapêutico e 3 horas após a administração do mecônio, para avaliar a resposta aos diferentes tratamentos. As variáveis gasométricas analisadas incluíram pH, PaO₂, PaCO₂, e variação da PaO₂ (Δ PaO₂) entre as gasometrias realizadas antes do procedimento e 30 minutos e 3 horas após o mesmo.

Ao término do experimento, os animais eram sacrificados com injeção de cloreto de potássio.

O experimento foi desenvolvido no Laboratório de Cirurgia Experimental do Hospital São Lucas da PUC/RS.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Foi utilizado apenas o número considerado necessário de animais e todos foram devidamente anestesiados e sedados.

Análise Estatística

Todas as variáveis foram expressas como média e desvio-padrão. O teste t de student foi utilizado na comparação de cada grupo com o grupo controle. Para a análise entre todos os grupos foi utilizada a análise de variância de um critério de classificação (ANOVA). Para avaliar as alterações entre os momentos pré e pós, foi utilizado o delta ou diferença entre as medidas. Um p menor que 0,05 indica uma diferença estatisticamente significativa. Foi utilizado o programa EpiInfo, versão 6.0. Na ocorrência de morte de algum animal este era excluído da análise e outro animal incluído em seu lugar.

RESULTADOS

Dados Gerais

Foram utilizados no estudo 32 porcos recém-nascidos das raças Largewhite e Landrace, sendo que foram excluídos da análise sete animais; dois animais não desenvolveram a doença, não tendo sido randomizados, e cinco evoluíram para óbito, sendo três do grupo do surfactante sem LBA, um do grupo controle e um do grupo do LBA sem dose adicional de surfactante. Permaneceram no estudo 25 animais, sendo 9 no grupo controle, 6 no grupo do LBA sem dose adicional de surfactante e 5 em cada um dos demais grupos. O grupo controle teve um número maior de animais porque foram utilizados 5 animais de outro protocolo, realizado simultaneamente, sem intervenção nas primeiras três

horas. Todos os animais tinham até 36 horas de vida no momento do procedimento. No grupo I, o peso médio foi de 1572 ± 395 gramas (1000 a 2250 gramas). No grupo II, o peso médio de 1458 ± 367 gramas (900 a 1800 gramas), no grupo III o peso médio de 1560 ± 336 gramas (1200 a 2000 gramas), enquanto que no grupo IV o peso médio foi de 1275 ± 464 gramas (800 a 1900 gramas). Não houve diferença de peso dos animais entre os grupos ($p=0,616$), ou sobre as variáveis gasométricas de pH ($p=0,265$), PaO_2 ($p=0,358$) e $PaCO_2$ ($p=0,638$) basais (Tabela 1).

Piora na oxigenação ocorreu em todos os animais após a instilação intra-traqueal do mecônio, com queda da PaO_2 de $342,8 \pm 93,6$ para $50,6 \pm 13,6$ ($p<0,0001$). Dose adicional de mecônio foi utilizada para induzir a SAM em 3 animais dos grupos controle e LBA sem dose adicional de surfactante, 2 animais do grupo LBA com dose adicional de surfactante e em 1 porco do grupo tratado com surfactante sem LBA. Não foi observada diferença entre os diferentes grupos na gravidade da SAM induzida ($p=0,858$), conforme observado na tabela 2.

Tabela 1 - Características iniciais dos 25 porcos recém-nascidos estudados por grupo.

	Grupo I (n=9)	Grupo II (n=6)	Grupo III (n=5)	Grupo IV (n=5)	Valor de p
	Controle	LBA s/ Surf	LBA + Surf	Surf	
Peso (gramas)*	1572 (± 395)	1458 (± 367)	1560 (± 336)	1275 (± 464)	0,709
Mecônio (ml)*	6,2 ($\pm 1,7$)	6,3 ($\pm 1,6$)	5,9 ($\pm 1,2$)	5,5 ($\pm 1,0$)	0,843
Mecônio (grama)*	1,24 ($\pm 0,34$)	1,26 ($\pm 0,32$)	1,18 ($\pm 0,24$)	1,10 ($\pm 0,20$)	0,843

Abreviatura: Surf, surfactante

* Média (desvio-padrão)

Tabela 2- Características gasométricas antes e após a instilação do mecônio nas vias aéreas

	Grupo I (n=9)	Grupo II (n=6)	Grupo III (n=5)	Grupo IV (n=5)	Valor de p
	Controle	LBA s/ Surf	LBA + Surf	Surf	
PaO ₂ pré-mecônio*	359,4 (±99,2)	379,2 (±70,4)	401,2 (±49,7)	306 (±99,8)	0,358
PaO ₂ pós-mecônio*	51 (±10)	46,7 (±15,8)	52,6 (±13,3)	47,4 (±16)	0,858
pH pré-mecônio*	7,49 (±0,09)	7,53 (±0,1)	7,53 (±0,1)	7,53 (±0,08)	0,8
pH pós-mecônio*	7,09 (±0,13)	7,14 (±0,19)	7,2 (±0,15)	7,18 (±0,18)	0,65
PaCO ₂ pré-mecônio*	30,5 (±10,7)	30,7 (±11,7)	23,4 (±9,5)	28,6 (±10)	0,638
PaCO ₂ pós-mecônio*	89,7 (±27,6)	81,2 (±41,4)	60 (±25,1)	80,6 (±49,8)	0,54

Abreviaturas: Surf, surfactante; PaO₂, pressão parcial de oxigênio; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono

* Média (desvio-padrão)

Análise do Volume Recuperado na Aspiração

A quantidade média de volume de mecônio diluído administrado no grupo controle (Grupo I), foi de $6,2 \pm 1,7$ ml. No grupo do LBA com surfactante diluído (Grupo II), o volume médio foi de $6,3 \pm 1,6$ ml, enquanto que no grupo do LBA com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante (Grupo III), foi de $5,9 \pm 1,2$ ml. No grupo que recebeu dose de surfactante sem LBA (Grupo IV) o volume médio foi de $5,5 \pm 1,0$ ml. Não houve diferença entre os grupos ($p=0,843$).

Quando considerado o peso seco de mecônio administrado na via aérea dos animais, a quantidade média foi de $1,24 \pm 0,34$ gramas no grupo I. No grupo II, a quantidade média

foi de $1,26 \pm 0,32$ gramas, no grupo III foi de $1,18 \pm 0,24$, enquanto que no grupo IV, foi de $1,10 \pm 0,20$ gramas. Não houve diferença entre os grupos ($p=0,843$).

Considerando-se os dois grupos que realizaram LBA, cerca de 48 % do volume foi recuperado na aspiração traqueal. Não houve diferença no volume recuperado entre os grupos que realizaram LBA ($p=0,12$).

Foi observada hemorragia após a centrifugação do aspirado traqueal em 4 dos 25 porcos (16%), sendo 1 (11%) do grupo I, 1 (17%) do grupo II, nenhum no grupo III e 2 (40%) do grupo IV. Não houve diferença entre os grupos.

Análise Gasométrica

Pressão Parcial de Oxigênio (PaO₂)

Conforme descrito anteriormente, após a administração do mecônio, houve uma queda acentuada na PaO₂ em todos os animais de forma homogênea entre os grupos. Na gasometria coletada 30 minutos após o procedimento terapêutico, a PaO₂ média no grupo I foi $61,1 \pm 12,2$, no grupo II, a PaO₂ média foi $94 \pm 61,2$, no grupo III, foi $96,8 \pm 33,1$, enquanto que no grupo IV foi $65,6 \pm 18,6$. Houve diferença entre os grupos I e III a favor do grupo da intervenção ($p=0,012$), conforme visto na Figura 1.

Na gasometria coletada 3 horas (Figura 1) após a indução da SAM, a PaO₂ média no grupo I foi $63,3 \pm 27,1$, no grupo II foi $104,3 \pm 69,3$, no grupo III foi $121 \pm 77,8$, enquanto que no grupo IV foi $66,8 \pm 35,6$. Houve uma tendência de melhora na oxigenação no grupo III comparativamente ao grupo I ($p=0,058$). A evolução da PaO₂ média nas gasometrias durante o experimento é mostrada na Figura 1.

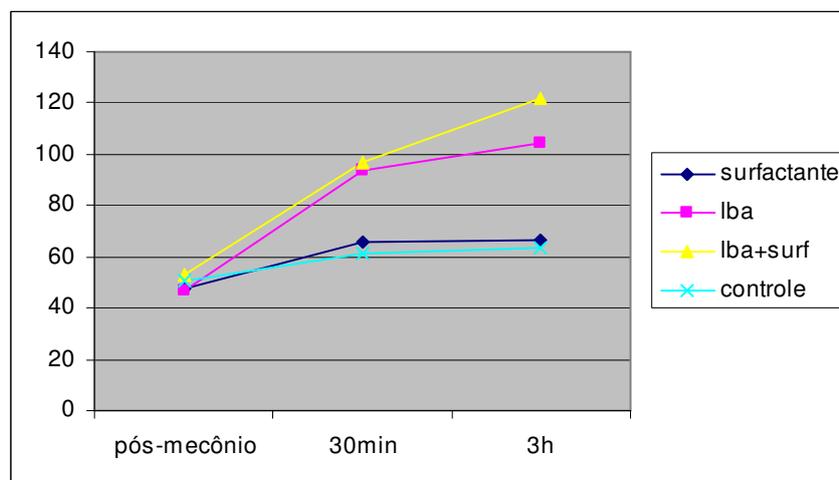


Fig. 1- Evolução da média da PaO₂ durante o estudo nos diferentes grupos. Gasometria pós-mecônio: após indução da SAM; gasometria 30min: 30 minutos após procedimento terapêutico; gasometria 3h: 3 horas após o procedimento terapêutico.

Varição da PaO₂ (Δ PaO₂)

Avaliando-se a Δ PaO₂ entre as gasometrias realizadas após a indução da SAM e 30 minutos após o procedimento, observou-se um aumento da média no grupo I de $10,2 \pm 11,2$, no grupo II de $47,3 \pm 72,7$, no grupo III de $44,2 \pm 27,1$ e no grupo IV de $18,2 \pm 10,8$. Houve uma diferença entre os grupos I e III a favor do grupo da intervenção ($p=0,005$).

A Δ PaO₂ nas gasometrias realizadas após a indução da SAM e ao término do procedimento em 3 horas mostrou uma melhora na oxigenação em todos os grupo, sendo que no grupo I foi de $12,4 \pm 21,5$, no grupo II de $57,7 \pm 77,8$, no grupo III ($69,2 \pm 65$) e no grupo IV ($19,4 \pm 21,6$). Houve uma melhora da Δ PaO₂ a favor do grupo III quando comparado ao grupo I ($p=0,03$).

Pressão Parcial de Gás Carbônico (PaCO₂)

Na gasometria coletada 30 minutos após o procedimento terapêutico, a PaCO₂ média no grupo I foi $79,6 \pm 42,4$; no grupo II foi $68,5 \pm 40,6$, no grupo III foi $45 \pm 6,93$, enquanto que no grupo IV foi $77 \pm 37,88$. Não houve diferença entre os grupos ($p=0,41$), conforme visto na figura 2.

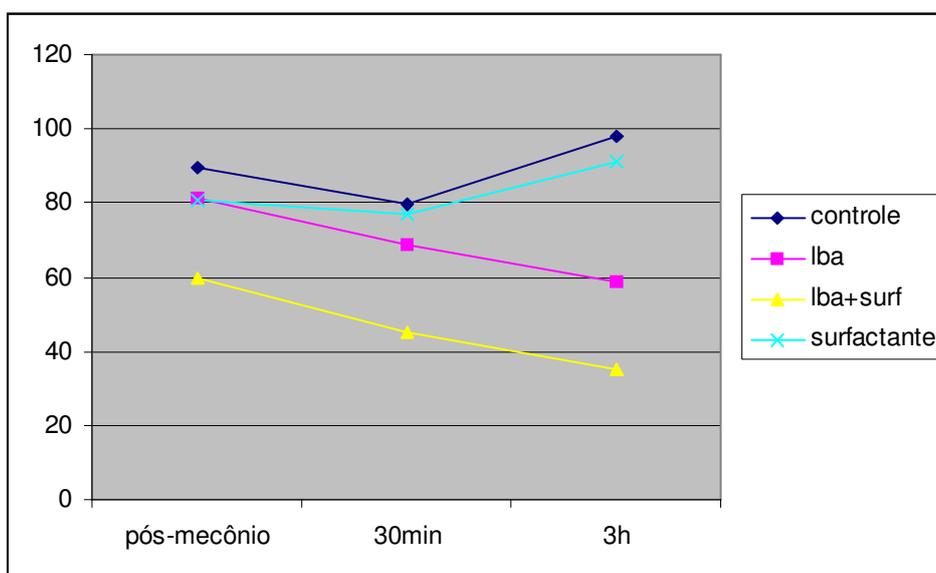


Fig. 2- Evolução da média da PaCO₂ durante o estudo nos diferentes grupos. Gasometria pós-mecônio: após indução da SAM; gasometria 30min: 30 minutos após procedimento terapêutico; gasometria 3h: 3 horas após o procedimento terapêutico.

Na gasometria coletada 3 horas após a indução da SAM, a PaCO₂ média no grupo I foi $98 \pm 84,2$; no grupo II foi $58,7 \pm 31,6$, no grupo III foi $35 \pm 7,3$, enquanto no grupo IV foi de $91,2 \pm 41,5$. Não houve diferença entre os grupos ($p=0,22$).

Um resumo dos achados gasométricos e a comparação dos grupos com o controle estão apresentados nas tabelas 3, 4 e 5

Tabela 3- Dados gasométricos dos grupos de porcos recém-nascidos com SAM (grupo controle x grupo LBA seguido de dose de surfactante)

	Grupo I (n=9) Controle	Grupo III (n=5) LBA + Surf	Valor de p
PaO ₂ 30min ³	61,1 ± 12,2	96,8 ± 33,1	0,012
PaO ₂ 3h ³	63,3 ± 27,1	121,8 ± 77,8	0,058
ΔPaO ₂ 0-30min ³	10,2 ± 11,2	44,2 ± 27,1	0,006
ΔPaO ₂ 0-3h ³	12,3 ± 21,5	69,2 ± 65	0,03
PaCO ₂ 30min ³	79,6 ± 42,45	45 ± 6,93	0,1
PaCO ₂ 3h ³	98 ± 84,19	35 ± 7,28	0,13
pH 30min ³	7,15 ± 0,17	7,3 ± 0,08	0,08
pH 3h ³	7,13 ± 0,35	7,39 ± 0,6	0,14

* Grupo I - controle; Grupo II – lavado broncoalveolar com surfactante diluído; Grupo III – lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante; Grupo IV – dose de surfactante sem lavado broncoalveolar.

³ Média (desvio-padrão)

Abreviaturas: PaO₂ pressão parcial de oxigênio, ΔPaO₂ variação da pressão parcial de oxigênio, PaCO₂ pressão parcial de dióxido de carbono.

Tabela 4- Dados gasométricos dos grupos de porcos recém-nascidos com SAM (grupo controle x grupo LBA sem surfactante adicional)

	Grupo I (n=9)	Grupo II (n=6)	Valor de p
	Controle	LBA s/ Surf	
PaO ₂ 30min ³	61,1 ± 12,2	94 ± 61,2	0,13
PaO ₂ 3h ³	63,3 ± 27,1	104,3 ± 69,3	0,13
ΔPaO ₂ 0-30min ³	10,2 ± 11,2	47,3 ± 72,7	0,15
ΔPaO ₂ 0-3h ³	12,3 ± 21,5	57,7 ± 77,8	0,12
PaCO ₂ 30min ³	79,6 ± 42,45	68,5 ± 40,65	0,62
PaCO ₂ 3h ³	98 ± 84,19	58,7 ± 31,6	0,3
pH 30min ³	7,15 ± 0,17	7,23 ± 0,19	0,39
pH 3h ³	7,13 ± 0,35	7,3 ± 0,17	0,3

* Grupo I - controle; Grupo II – lavado broncoalveolar com surfactante diluído; Grupo III – lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante; Grupo IV – dose de surfactante sem lavado broncoalveolar.

³ Média (desvio-padrão)

Abreviaturas: PaO₂ pressão parcial de oxigênio, ΔPaO₂ variação da pressão parcial de oxigênio, PaCO₂ pressão parcial de dióxido de carbono.

Tabela 5- Dados gasométricos dos grupos de porcos recém-nascidos com SAM (grupo controle x grupo surfactante sem LBA)

	Grupo I (n=9)	Grupo IV (n=5)	Valor de p
	Controle	Surf	
PaO ₂ 30min ³	61,1 ± 12,2	65,6 ± 18,6	0,59
PaO ₂ 3h ³	63,3 ± 27,1	66,8 ± 35,6	0,85
ΔPaO ₂ 0-30min ³	10,2 ± 11,2	18,2 ± 10,8	0,22
ΔPaO ₂ 0-3h ³	12,3 ± 21,5	19,4 ± 21,6	0,57
PaCO ₂ 30min ³	79,6 ± 42,45	77 ± 37,88	0,92
PaCO ₂ 3h ³	98 ± 84,19	91,2 ± 41,5	0,87
pH 30min ³	7,15 ± 0,17	7,19 ± 0,16	0,67
pH 3h ³	7,13 ± 0,35	7,14 ± 0,2	0,94

* Grupo I - controle; Grupo II – lavado broncoalveolar com surfactante diluído; Grupo III – lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante; Grupo IV – dose de surfactante sem lavado broncoalveolar.

³ Média (desvio-padrão)

Abreviaturas: PaO₂ pressão parcial de oxigênio, ΔPaO₂ variação da pressão parcial de oxigênio, PaCO₂ pressão parcial de dióxido de carbono.

DISCUSSÃO

Este estudo sugere que uma dose complementar de surfactante após o LBA com surfactante diluído pode melhorar a oxigenação em curto prazo em um modelo experimental de SAM.

A inibição do surfactante pelo mecônio é um dos principais mecanismos envolvidos na patofisiologia da SAM e tem sido extensamente estudada.(1, 21, 25). Uma estratégia de

tratamento que envolve a remoção mecânica do mecônio através de LBA e a reposição de surfactante vem sendo estudada e parece promissora.

No presente estudo, o grupo que foi tratado com LBA com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante foi o único que apresentou melhora significativa na oxigenação tanto em 30 minutos quanto após 3 horas do procedimento em comparação com um grupo controle. A PaO₂ após a administração do mecônio nesse grupo foi de 52 ± 13 , passando para 96 ± 36 ($p=0,012$) 30 minutos após o tratamento e para 121 ± 77 ($p=0,058$). Quando considerada a variação da PaO₂ entre a aspiração de mecônio e 30 minutos e 3 horas após o tratamento, essa diferença foi ainda mais significativa ($p=0,006$ e $p=0,03$, respectivamente). Tal melhora provavelmente está relacionada à remoção mecânica através do LBA e restabelecimento da função surfactante através da dose complementar de surfactante após o LBA.

No grupo em que foi realizado o LBA com surfactante, porém sem dose adicional de surfactante, também houve melhora da oxigenação 30 minutos e 3 horas após a intervenção, mas sem atingir significância estatística na comparação com o grupo controle. A PaO₂ passou de 46 ± 15 para 94 ± 61 e 104 ± 69 aos 30 minutos e 3 horas, respectivamente. Quando o LBA é realizado com surfactante diluído a 5mg/ml, apenas em torno de 15% do surfactante administrado fica no alvéolo. Logo, é possível que o LBA com surfactante diluído, apesar de repor surfactante no alvéolo, também remova mecanicamente parte do surfactante endógeno pulmonar, o que justificaria uma melhora menos proeminente na oxigenação em comparação ao grupo controle.

Quando realizado com soro fisiológico isoladamente, o LBA apresenta resultados conflitantes. Em nosso estudo prévio,(20) houve uma melhora na oxigenação nos primeiros 30 minutos, provavelmente relacionada à remoção mecânica do mecônio da via aérea.

Entretanto, ao final de 6 horas, houve uma piora significativa da oxigenação, possivelmente devido à remoção do surfactante endógeno pelo lavado LBA. Além disso, provavelmente parte do soro fisiológico administrado no lavado é prontamente absorvido no alvéolo alterando a permeabilidade capilar e piorando as trocas gasosas. Logo, optamos em não realizar utilizar um grupo com LBA com soro fisiológico nesse estudo.

O grupo que recebeu surfactante em bolus não mostrou melhora da oxigenação em comparação com o grupo controle e foi inferior aos grupos submetidos a LBA. O mau resultado encontrado com a dose em bolus de surfactante sem LBA provavelmente deve-se a uma distribuição irregular do surfactante administrado ou pelo efeito inibitório do mecônio sobre o surfactante.(28) Talvez, se tivéssemos utilizado doses maiores e repetidas de surfactante, o resultado poderia ter sido diferente. A PaO_2 basal dos porcos do grupo IV (surfactante em bolus) era menor em comparação aos outros grupos, porém sem atingir significância estatística. Além disso, a PaO_2 após a indução da SAM foi equivalente em todos os grupos. O peso médio dos animais do grupo IV também foi menor em comparação aos demais grupos, mas essa diferença também não foi estatisticamente significativa. Acreditamos que essas diferenças não justificariam a pior evolução desse grupo de animais.

O uso desse protocolo de LBA com surfactante diluído seguido de uma dose complementar de surfactante mostra benefícios em curto prazo na oxigenação arterial quando comparado ao grupo controle. Outros estudos evidenciaram, além de uma melhora na oxigenação com o uso de LBA com surfactante, uma melhora na complacência pulmonar após o procedimento. Entretanto, no presente estudo não foram avaliadas variáveis de mecânica pulmonar.

No estudo atual, o valor médio da $PaCO_2$ basal foi menor no grupo cuja intervenção foi LBA seguido de dose complementar de surfactante comparativamente aos demais

grupos. Entretanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa e o valor médio da PaO₂ basal foi bastante semelhante entre todos os grupos.

Embora os resultados encontrados nesse e em outros estudos com LBA com surfactante em modelos animais sejam animadores, devemos considerar que o modelo animal pode não representar a situação que ocorre em um recém-nascido com aspiração de mecônio. A dose complementar de surfactante após um LBA já foi utilizada em pequenas séries de casos em recém-nascidos,(16-19, 22) mostrando ser um procedimento seguro, com possíveis benefícios observados na oxigenação e melhora radiológica. Apesar de haver diversas semelhanças em aspectos fisiopatológicos e achados histológicos em modelos experimentais e em recém-nascidos humanos, alguns aspectos são peculiares da doença em humanos e não são representados em modelos animais.(23) O modelo animal resulta da instilação artificial e controlada de mecônio na via aérea, enquanto que o processo patológico em bebês com SAM pode ocorrer *in útero* associado a graus variados de asfixia, hipertensão pulmonar ou infecção perinatal.(23, 29) Logo, devido a essa labilidade da vascularização pulmonar e comprometimento multissistêmico da síndrome clínica em recém-nascidos humanos, a realização de um LBA deve ser considerada cuidadosamente.(29)

Outra complicação encontrada freqüentemente nos pacientes submetidos a LBA é a presença de aspirados traqueais sanguinolentos. O volume recuperado no LBA comumente tem aspecto meconial e com graus variados de hemorragia.(31) Nesse estudo foi observada hemorragia após a centrifugação do aspirado traqueal em 4 dos 25 porcos (16%), não havendo diferença significativa entre os grupos.

No presente estudo foram utilizados parâmetros fixos de ventilação mecânica em animais totalmente sedados e paralisados. Em recém-nascidos com SAM, o momento em

que é indicada a ventilação mecânica e seus parâmetros são muito variáveis de acordo com a gravidade da lesão pulmonar.

Outra limitação do trabalho foi o período curto de observação. Tendo em vista a complexidade da lesão pulmonar na SAM, é possível que essa melhora na oxigenação após o LBA com surfactante diluído e dose adicional de surfactante seja transitório. Novos estudos com período de observação mais longo e doses de tratamento tardio deveriam ser realizados.

Por ser uma doença potencialmente grave e sem um manejo ideal estabelecido, novas estratégias de tratamento da SAM grave estão sendo investigadas nos últimos 10 anos, com resultados promissores. Concluímos nesse estudo que a realização de um LBA com surfactante diluído seguido de uma dose complementar de surfactante melhora a oxigenação em curto prazo em porcos recém-nascidos com SAM. Novos estudos experimentais e clínicos devem ser realizados para avaliar a eficácia e segurança do LBA com surfactante na SAM. Atualmente, qualquer tipo de LBA em pacientes com aspiração de mecônio deve ser realizado apenas em ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics*. 1999; 103(5): 1014-8.
 2. Colvero MO, Colvero AP, Garcia PC, Fiori RM. Novas opções terapêuticas na síndrome de aspiração de mecônio. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2006; 6(4): 367-74.
 3. Sun B, Curstedt T, Robertson B. Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration. *Acta Paediatr*. 1993; 82(2): 182-9.
 4. Moses D, Holm BA, Spitale P, Liu MY, Enhorning G. Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164(2): 477-81.
 5. Luz JH, Fiori HH, Pereira MR, Piva J, Fiori RM. Stable microbubble test for evaluation of surfactant inhibition by meconium, human albumin and blood and restoration of surfactant activity by dextran. *Annals of 17th International Workshop on Surfactant Replacement*; 2002 May; Cagliari, Italy; 2002.
 6. Davey AM, Becker JD, Davis JM. Meconium aspiration syndrome: physiological and inflammatory changes in a newborn piglet model. *Pediatr Pulmonol*. 1993; 16(2): 101-8.
 7. Stevens TP, Sinkin RA. Surfactant replacement therapy. *Chest*. 2007; 131(5): 1577-82.
 8. Angert RM, Pilon AL, Chester D, Davis JM. CC10 reduces inflammation in meconium aspiration syndrome in newborn piglets. *Pediatr Res*. 2007; 62(6): 684-8.
 9. Auten RL, Notter RH, Kendig JW, Davis JM, Shapiro DL. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics*. 1991; 87(1): 101-7.
-

-
10. Khammash H, Perlman M, Wojtulewicz J, Dunn M. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics*. 1993; 92(1): 135-9.
 11. Halliday HL, Speer CP, Robertson B. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant. Collaborative Surfactant Study Group. *Eur J Pediatr*. 1996; 155(12): 1047-51.
 12. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 1996; 97(1): 48-52.
 13. Lotze A, Knight GR, Martin GR, Bulas DI, Hull WM, O'Donnell RM, et al. Improved pulmonary outcome after exogenous surfactant therapy for respiratory failure in term infants requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr*. 1993; 122(2): 261-8.
 14. Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, Donn SM, Desai H, Walsh WF, et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 2002; 109(6): 1081-7.
 15. Paranka MS, Walsh WF, Stancombe BB. Surfactant lavage in a piglet model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res*. 1992; 31(6): 625-8.
 16. Kaneko M, Watanabe J, Ueno E. Surfactant lavage and replacement in meconium aspiration syndrome with pulmonary hemorrhage. *J Perinat Med*. 2001; 29(4): 351-6.
 17. Mosca F, Colnaghi M, Castoldi F. Lung lavage with a saline volume similar to functional residual capacity followed by surfactant administration in newborns with severe meconium aspiration syndrome. *Intensive Care Med*. 1996; 22(12): 1412-3.
 18. Moller JC, Kohl M, Reiss II, Diederich W, Nitsche EM, Gopel W, et al. Saline lavage with substitution of bovine surfactant in term neonates with meconium aspiration
-

syndrome (MAS) transferred for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a pilot study. *Crit Care*. 1999; 3(1): 19-22.

19. Moller JC, Reiss I, Kohl M, Ahrens P, Gortner L. Treatment of severe meconium aspiration syndrome (MAS) with saline lavage and surfactant resupplementation. *Intensive Care Med*. 1997; 23(suppl 1): S15.

20. Colvero MO, Fiori HH, Fiori RM, Luz JH, de Paula D, Oppermann C, et al. Bronchoalveolar lavage plus surfactant in a piglet model of meconium aspiration syndrome. *Neonatology*. 2008; 93(3): 188-92.

21. Ohama Y, Ogawa Y. Treatment of meconium aspiration syndrome with surfactant lavage in an experimental rabbit model. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 28(1): 18-23.

22. Dargaville PA, Mills JF, Headley BM, Chan Y, Coleman L, Loughnan PM, et al. Therapeutic lung lavage in the piglet model of meconium aspiration syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(4): 456-63.

23. Wiswell TE, Peabody SS, Davis JM, Slayter MV, Bent RC, Merritt TA. Surfactant therapy and high-frequency jet ventilation in the management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res*. 1994; 36(4): 494-500.

24. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr Clin North Am*. 1998; 45(3): 511-29.

25. Lista G, Bianchi S, Castoldi F, Fontana P, Cavigioli F. Bronchoalveolar lavage with diluted porcine surfactant in mechanically ventilated term infants with meconium aspiration syndrome. *Clin Drug Investig*. 2006; 26(1): 13-9.

26. Balaraman V, Sood SL, Finn KC, Hashiro G, Uyehara CF, Easa D. Physiologic response and lung distribution of lavage versus bolus Exosurf in piglets with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153(6): 1838-43.

-
27. Cochrane CG, Revak SD, Merritt TA, Schraufstatter IU, Hoch RC, Henderson C, et al. Bronchoalveolar lavage with KL4-surfactant in models of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res.* 1998; 44(5): 705-15.
 28. Meister J, Balaraman V, Ramirez M, Uyehara CF, Killeen J, Ku T, et al. Lavage administration of dilute surfactant in a piglet model of meconium aspiration. *Lung.* 2004; 182(4): 227-40.
 29. Kinsella JP. Meconium aspiration syndrome: is surfactant lavage the answer? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(4): 413-4.
 30. Murphy JD, Vawter GF, Reid LM. Pulmonary vascular disease in fatal meconium aspiration. *J Pediatr.* 1984; 104(5): 758-62.
 31. Dargaville PA, Mills JF, Copnell B, Loughnan PM, McDougall PN, Morley CJ. Therapeutic lung lavage in meconium aspiration syndrome: a preliminary report. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43(7-8): 539-45.
 32. Sevecova D, Calkovska A, Drgova A, Javorka M, Petraskova M, Javorka K. Lung lavage using high-frequency jet ventilation in rabbits with meconium aspiration. *Acta Paediatr.* 2003; 92(3): 314-9.
 33. Walters EH, Gardiner PV. Bronchoalveolar lavage as a research tool. *Thorax.* 1991; 46(9): 613-8.
 34. Kattwinkel J. Surfactant lavage for meconium aspiration: a word of caution. *Pediatrics.* 2002; 109(6): 1167-8.
 35. van der Bleek J, Plotz FB, van Overbeek FM, Heikamp A, Beekhuis H, Wildevuur RH, et al. Distribution of exogenous surfactant in rabbits with severe respiratory failure: the effect of volume. *Pediatr Res.* 1993; 34(2): 154-8.
-

36. Gommers D, Eijking EP, So KL, van't Veen A, Lachmann B. Bronchoalveolar lavage with a diluted surfactant suspension prior to surfactant instillation improves the effectiveness of surfactant therapy in experimental acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Intensive Care Med.* 1998; 24(5): 494-500.
37. Lo CW, Jeng MJ, Chang FY, Yang JF, Lee YS, Soong WJ, et al. Therapeutic lung lavage with diluted surfactant in neonates with severe meconium aspiration syndrome. *J Chin Med Assoc.* 2008; 71(2): 103-9.
-

Este artigo foi preparado conforme as normas do Jornal de Pediatria da Sociedade
Brasileira de Pediatria

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES

1. O grupo com SAM experimental tratado com lavado broncoalveolar com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante apresentou melhor oxigenação no sangue arterial do que o grupo controle em 30 minutos e após 3 horas da indução da doença.
 2. O grupo com SAM experimental tratado com lavado broncoalveolar com surfactante diluído sem dose complementar de surfactante não apresentou melhora significativa da oxigenação comparativamente ao grupo controle em 30 minutos e após 3 horas da indução da doença.
 3. O grupo com SAM experimental tratado apenas com dose de surfactante sem LBA manteve resultados gasométricos muito semelhantes aos do grupo controle em 30 minutos e após 3 horas da indução da doença.
 4. Não houve diferença significativa na oxigenação quando comparados todos os grupos entre si.
 5. Não foi possível demonstrar uma diferença significativa no volume de material sólido recuperado no aspirado traqueal nos diferentes grupos.
-

CAPÍTULO V

GRÁFICOS E RESULTADOS COMPLEMENTARES

Um resumo dos achados gasométricos e a comparação entre os grupos são apresentados na tabela 1.

Tabela 1- Dados gasométricos dos grupos de porcos recém-nascidos com SAM

	Grupo I (n=9)	Grupo II (n=6)	Grupo III (n=5)	Grupo IV (n=5)	Valor de p
	Controle	LBA s/ Surf	LBA + Surf	Surf	
PaO ₂ 30min ³	61,1 ± 12,2	94 ± 61,2	96,8 ± 33,1	65,6 ± 18,6	p=0,177
PaO ₂ 3h ³	63,3 ± 27,1	104,3 ± 69,3	121,8 ± 77,8	66,8 ± 35,6	p=0,185
ΔPaO ₂ 0-30min ³	10,2 ± 11,2	47,3 ± 72,7	44,2 ± 27,1	18,2 ± 10,8	p=0,226
ΔPaO ₂ 0-3h ³	12,3 ± 21,5	57,7 ± 77,8	69,2 ± 65	19,4 ± 21,6	p=0,152
PaCO ₂ 30min ³	79,6 ± 42,45	68,5 ± 40,65	45 ± 6,93	77 ± 37,88	p=0,41
PaCO ₂ 3h ³	98 ± 84,19	58,7 ± 31,6	35 ± 7,28	91,2 ± 41,5	p=0,219
pH 30min ³	7,15 ± 0,17	7,23 ± 0,19	7,3 ± 0,08	7,19 ± 0,16	p=0,39
pH 3h ³	7,13 ± 0,35	7,3 ± 0,17	7,39 ± 0,6	7,14 ± 0,2	p=0,24

* Grupo I - controle; Grupo II – lavado broncoalveolar com surfactante diluído; Grupo III – lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante; Grupo IV – dose de surfactante sem lavado broncoalveolar.

³ Média (desvio-padrão)

Abreviaturas: PaO₂ pressão parcial de oxigênio, ΔPaO₂ variação da pressão parcial de oxigênio, PaCO₂ pressão parcial de dióxido de carbono.

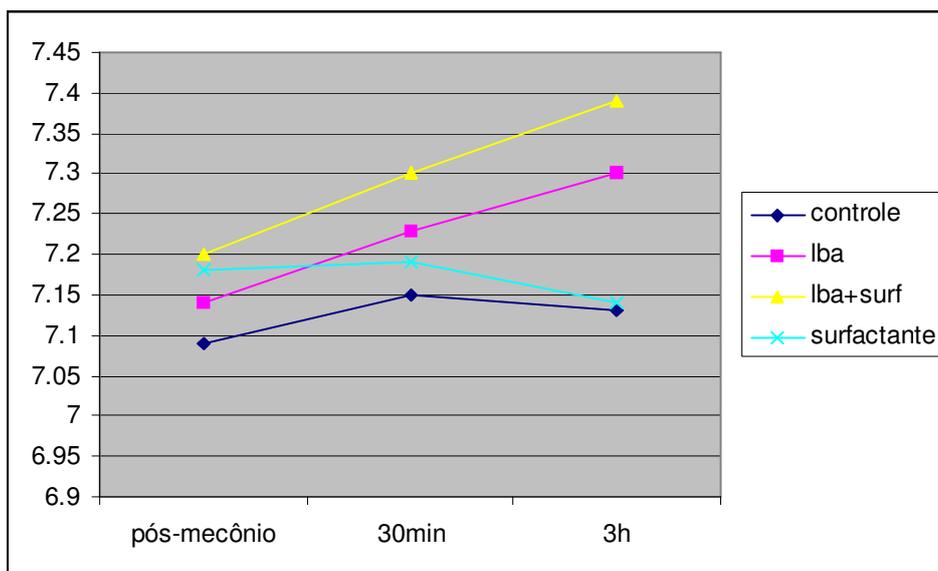


Fig. 1- Evolução da média do pH durante o estudo nos diferentes grupos. Gasometria pós-mecônio: após indução da SAM; gasometria 30min: 30 minutos após procedimento terapêutico; gasometria 3h: 3 horas após o procedimento terapêutico.

APÊNDICE

BANCO DE DADOS

	<i>cjunto</i>	<i>peso</i>	<i>PCO2 (1)</i>	<i>PCO2 (2)</i>	<i>PCO2 (3)</i>	<i>PCO2 (4)</i>	<i>PCO2 (5)</i>	<i>PCO2 (6)</i>
Porco 03	lp	1250	47	158	148	115	115	130
Porco 07	sp	1900	27	42	40	35	35	26
Porco 08	lps	1800	29	54	44	38	38	19
Porco 09	lp	1800	12	95	40	27	27	20
Porco 10	c	2250	27	59	66	63	63	41
Porco 11	lp	1700	26	43	41	53	53	163
Porco 12	lps	1300	15	52	44	38	38	153
Porco 14	lp	1800	33	72	50	33	33	54
Porco 15	lps	2000	21	54	54	43	43	74
Porco 16	sp	1300	19	59	64	94	94	117
Porco 17	c	1200	19	54	42	50	66	47
Porco 19	c	1900	21	85	85	94	54	22
Porco 20	c	1900	24	118	151	311		
Porco 23	lps	1200	15	103	48	24	32	43
Porco 27	c	1600	53	107	143	115	139	113
Porco 28	lps	1500	37	37	35	32	32	42
Porco 34	c	1600	37	76	26,5	92	84	106
Porco 35	lp	1300	29	61	69	69	69	163
Porco 36	sp	1100	43	167	138	152	152	95
Porco 38	c	1000	39	74	78	65	109	77
Porco B	lp	900	37	58	63	55	55	85
Porco C	sp	800	34	76	86	90	90	134
Porco 41	sp	1100	20	59	57	85	85	77
Porco 42	c	1400	26	97,6	51	24	37	36
porco 43	c	1300	29	137	74	68	49	34

	<i>cjunto</i>	<i>peso</i>	<i>vol mec</i>	<i>vol mec/kg</i>	<i>vol lav</i>	<i>%vol recup</i>
Porco 03	lp	1250	6,2	4,96	18	64
Porco 07	sp	1900	9,5	5		
Porco 08	lps	1800	13,5	7,5	28,5	52
Porco 09	lp	1800	9	5	27	59
Porco 10	c	2250	11,2	4,98		
Porco 11	lp	1700	11,9	7	25,5	45
Porco 12	lps	1300	9,1	7	19,5	49
Porco 14	lp	1800	9	5	27	70
Porco 15	lps	2000	10	5	30	53
Porco 16	sp	1300	6,5	5		
Porco 17	c	1200	8	6,66	19,2	26
Porco 19	c	1900	13,3	7	28,5	67
Porco 20	c	1900	9,5	5		
Porco 23	lps	1200	6	5	18	22
Porco 27	c	1600	8	5		
Porco 28	lps	1500	7,5	5	22,5	26

Porco 34	c	1600	11,2	7	24	63
Porco 35	lp	1300	11,5	8,8	19,5	51
Porco 36	sp	1100	5,5	5		
Porco 38	c	1000	10	10	15	41
Porco B	lp	900	6,3	7	13,5	41
Porco C	sp	800	5,6	7		
Porco 41	sp	1100				
Porco 42	c	1400	7	5	21	36
Porco 43	c	1300	6,5	5		

	<i>cjunto</i>	<i>peso</i>	<i>PO2 (1)</i>	<i>PO2 (2)</i>	<i>PO2 (3)</i>	<i>PO2 (4)</i>	<i>PO2 (5)</i>	<i>PO2 (6)</i>
Porco 03	lp	1250	437	39	57	44	44	69
Porco 07	sp	1900	465	73	93	129	129	260
Porco 08	lps	1800	363	55	80	103	103	122
Porco 09	lp	1800	461	20	208	198	198	185
Porco 10	c	2250	318	49	55	63	63	70
Porco 11	lp	1700	389	47	53	87	87	34
Porco 12	lps	1300	468	56	121	145	145	56
Porco 14	lp	1800	382	55	119	185	185	113
Porco 15	lps	2000	424	40	47	62	62	47
Porco 16	sp	1300	341	52	72	60	60	57
Porco 17	c	1200	467	54	89	44	62	89
Porco 19	c	1900	456	39	49	54	255	342
Porco 20	c	1900	498	40	57	28		
Porco 23	lps	1200	343	40	110	54	65	114
Porco 27	c	1600	350	66	63	84	77	82
Porco 28	lps	1500	408	72	126	245	245	172
Porco 34	c	1600	239	56	62	58	83	115
Porco 35	lp	1300	342	66	74	64	64	42
Porco 36	sp	1100	240	42	47	54	54	43
Porco 38	c	1000	212	61	60	123	57	106
Porco B	lp	900	264	53	53	48	48	55
Porco C	sp	800	262	38	50	39	39	31
Porco 41	sp	1100	222	32	66	52	52	62
Porco 42	c	1400	335	38,6	48	51	50	59
Porco 43	c	1300	360	55	67	65	109	154