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

**INTERVENÇÃO PRECOCE VERSUS
INTERVENÇÃO TARDIA COM
LAVADO BRONCOALVEOLAR E
SURFACTANTE EM MODELO
EXPERIMENTAL DE SÍNDROME DE
ASPIRAÇÃO DE MECÔNIO**

Manuel Antonio Ruttkay Pereira
mpereira.voy@terra.com.br

Tese de Doutorado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção do título de Doutor em
Medicina / Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori
hfiori@pucrs.br
Co-orientador: Prof. Dr. Renato Machado Fiori
fiori@pucrs.br

Porto Alegre, dezembro de 2009.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

P436i Pereira, Manuel Antonio Ruttkay

Intervenção precoce versus intervenção tardia com lavado broncoalveolar e surfactante em modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio. / Manuel Antonio Ruttkay Pereira. Porto Alegre: PUCRS, 2009.

113 f.: il. tab.

Orientação: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori.

Co-orientação: Prof. Dr. Renato Machado Fiori.

Tese (Doutorado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina. Doutorado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. SÍNDROME DE ASPIRAÇÃO DE MECÔNIO. 2. SURFACTANTES PULMONARES. 3. LAVAGEM BRONCOALVEOLAR. 4. DOENÇAS DO RECÉM-NASCIDO. 5. NEONATOLOGIA. 6. ANIMAIS RECÉM-NASCIDOS. 7. SUINOS. 8. MODELOS ANIMAIS DE DOENÇAS. 9. EPIDEMIOLOGIA EXPERIMENTAL. I. Fiori, Humberto Holmer. II. Fiori, Renato Machado. III. Título.

C.D.D. 616.23

C.D.U. 616.24-053.31:636.4(043.2)

N.L.M. WQ 210.5

Dedicatória

À Maria Beatriz, pelo amor, pelo companheirismo, pelos frutos colhidos conjuntamente, e pelo exemplo de competência e dedicação à Medicina e aos pequenos pacientes.

À Luciana e à Denise, que dão sentido à minha vida, e por quem tudo faço!

Agradecimento Especial

*Aos meus pais, **Veronica e Manuel**, por me darem as mãos quando foi necessário, por transmitirem os melhores valores morais e ensinamentos que um filho pode desejar, por serem exemplos permanentes a guiar minhas atitudes como pai, por demonstrarem apego inigualável ao processo de aquisição do conhecimento, e pelo entusiasmo e competência que sempre devotaram ao exercício da docência universitária.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori**, neonatologista e pesquisador de escol, pela incentivo permanente, pela confiança, pela paciência e pela competente e entusiasmada orientação.

Ao **Prof. Dr. Renato Machado Fiori**, pioneiro da Neonatologia no Brasil, responsável pela implantação da Pós-graduação em Pediatria nesta Universidade, pelo exemplo, pelo estímulo e pela efetiva co-orientação.

Ao **Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia**, pelos valiosos conselhos e pela gentileza em rever meus manuscritos.

Ao **Prof. Jorge Hecker Luz**, pela amizade, pela participação, pelo auxílio e pelas contribuições à execução dos experimentos.

Ao **Dr. Mauricio Obal Colvero**, pelo apoio técnico e didático, pela disponibilidade e dedicação ao projeto, e por ter aberto o caminho.

Ao **Dr. Alexandre Holmer Fiori**, pelo auxílio na consecução dos experimentos.

Ao **Prof. Dr. Marcus Herbert Jones**, pelo incentivo e sugestões na fase inicial do projeto.

Aos jovens médicos **André Valiente Nectoux, Carolina Menna Barreto Silveira, Denise Rotta Ruttkay Pereira, Fabiane Palma Bisinela e Franscine Gerson Carvalho**, pelo auxílio efetivo durante a pesquisa.

À **equipe do Laboratório de Habilidades Médicas**, pelo apoio na realização dos experimentos.

Ao Programa de Pós-graduação em Medicina / Pediatria e Saúde da Criança, na pessoa do **Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein**, pelas condições oferecidas e pela eficiência da estrutura.

À empresa **Farmalab-Chiesi**, pelo fornecimento do surfactante alfa poractante.

Às secretárias **Carla Rothmann e Ana Cardoso**, pelo auxílio e disponibilidade.

Aos **pequenos e valentes recém-nascidos**, estímulo maior para a busca da excelência no exercício da Medicina.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	IX
LISTA DE ABREVIATURAS	X
RESUMO	XI
ABSTRACT	XIII

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO	2
1.1 INTRODUÇÃO	2
1.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E RADIOLÓGICA	4
1.3 FISIOPATOLOGIA	5
1.4 HISTOPATOLOGIA.....	11
1.5 PREVENÇÃO	12
1.6 TRATAMENTO.....	15
1.6.1 Tratamento com lavado broncoalveolar	19
1.6.2 Tratamento com surfactante exógeno	21
1.6.3 Tratamento com LBA com surfactante diluído.....	26
1.6.4 Tratamento com LBA e dose complementar de surfactante.....	30
1.7 PROGNÓSTICO.....	34
1.8 MODELO EXPERIMENTAL DE ASPIRAÇÃO DE MECÔNIO EM PORCOS.....	35
1.9 REFERÊNCIAS	41
2 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	54
3 OBJETIVOS	56
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	56
3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO	56

CAPÍTULO II

4 MATERIAL E MÉTODO	58
4.1 ASPECTOS ESTATÍSTICOS	69
4.2 ASPECTOS ÉTICOS.....	71
4.3 REFERÊNCIAS	72

CAPÍTULO III
ARTIGO ORIGINAL

INTRODUÇÃO	74
MATERIAL E MÉTODO	78
RESULTADOS	83
DISCUSSÃO	92
REFERÊNCIAS	99

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES	107
-------------------------	-----

CAPÍTULO V

GRÁFICOS E RESULTADOS COMPLEMENTARES	111
---	-----

APÊNDICES

APÊNDICE I – Banco de dados	II
--	----

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II

Figura 1 - Anestesia local realizada antes da traqueostomia.....	59
Figura 2 - Incisão da pele.....	59
Figura 3 - Dissecção da traquéia	60
Figura 4 - Incisão do anel traqueal.....	60
Figura 5 - Inserção da cânula traqueal.....	61
Figura 6 - Animal traqueostomizado	61
Figura 7 - Cateteres umbilicais arterial e venoso	62
Figura 8 - Animais preparados para o início do estudo.....	63
Figura 9 - Instilação do mecônio na traquéia	64
Figura 10 - Ventilação com pressão positiva	64
Figura 11 - Administração de surfactante diluído para o lavado broncoalveolar.....	66
Figura 12 - Aspiração traqueal após lavado broncoalveolar	67
Figura 13 - Área de trabalho no Laboratório de Habilidades Médicas	69
Figura 14 - Animal sedado antes do experimento.....	71

CAPÍTULO III

Figura 1 - Evolução das médias da PaO ₂ durante o estudo nos diferentes grupos.....	85
Figura 2 - Evolução das médias da PaCO ₂ durante o estudo nos diferentes grupos.....	89
Figura 3 - Evolução das médias do pH durante o estudo nos diferentes grupos.....	90

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1 - Tábua de coleta das gasometrias arteriais.....	68
--	----

CAPÍTULO III

Tabela 1 - Tábua de coleta das gasometrias arteriais.....	81
Tabela 2 - Características gasométricas antes e após a indução da síndrome de aspiração de mecônio	84
Tabela 3 - Médias e variações da pressão parcial arterial de oxigênio nos dois grupos de intervenção.....	87

CAPÍTULO V

Tabela 1 - Médias e desvios-padrões da PaO ₂ em cada gasometria.....	110
Tabela 2 - Médias e desvios-padrões da PaCO ₂ em cada gasometria	111
Tabela 3 - Médias e desvios padrões do pH em cada gasometria.....	112
Tabela 4 - Médias e desvios-padrões da variação da PaO ₂ em cada gasometria	113

LISTA DE ABREVIATURAS

A-aDO ₂	Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio
a/A PO ₂	Razão da pressão parcial de oxigênio arterial-alveolar
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> (Análise de variância)
CO ₂	Dióxido de carbono
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i> (Pressão positiva contínua nas vias aéreas)
CTC	Contagem total de células
ΔPaO ₂	Varição da pressão parcial arterial de oxigênio
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i> (Membrana de oxigenação extra-corpórea)
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
H ₂ O	Água
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
O ₂	Oxigênio
PaCO ₂	Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PaO ₂	Pressão parcial arterial de oxigênio
PAO ₂	Pressão alveolar de oxigênio
PEEP	<i>Positive end-expiratory pressure</i> (Pressão positiva expiratória final)
PIP	<i>Positive inspiratory pressure</i> (Pressão positiva inspiratória)
SARA	Síndrome da angústia respiratória do adulto
SAM	Síndrome de aspiração de mecônio
TNF-α	<i>Alfa tumor necrosis factor</i> (Fator de necrose tumoral alfa)
VIQ	Ventilação / perfusão

RESUMO

Introdução: a síndrome de aspiração de mecônio é causa de insuficiência respiratória grave e de mortalidade significativa em neonatos a termo. Devido à obstrução das vias aéreas e à inativação do surfactante causados pelo mecônio, o lavado broncoalveolar e a reposição de surfactante vêm sendo estudados nos últimos anos. O momento ótimo para a intervenção terapêutica ainda não está determinado.

Objetivo: comparar o efeito do uso precoce com o efeito do uso tardio da intervenção com lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de uma dose complementar de surfactante, em um modelo animal de síndrome de aspiração de mecônio.

Métodos: utilizaram-se 15 porcos recém-nascidos, ventilados com parâmetros fixos durante todo o experimento. Após a indução da aspiração de mecônio com 5 ml/kg de mecônio a 20%, os animais foram randomizados em 3 grupos: grupo I (n=5) - controle; grupo II (n=5) - lavado broncoalveolar com surfactante diluído (15 ml/kg) seguido de dose complementar de surfactante alfa poractante (Curosurf®) 100 mg/kg - intervenção precoce; grupo III (n=5) - lavado broncoalveolar com surfactante diluído (15 ml/kg) seguido de dose complementar de surfactante alfa poractante 100 mg/kg - intervenção tardia. Seis gasometrias arteriais foram coletadas em intervalos específicos ao longo das seis horas do experimento.

Resultados: os valores médios de PaO₂ antes das intervenções precoce e tardia foram 52,60±13,33 e 66±32,27 mmHg (p=0,658); 30 minutos após cada procedimento terapêutico 96,80±33,07 e 101,40±86,74 mmHg (p=0,894); e três horas após cada um dos tratamentos 122,80±76,79 e 142,20±113,71 mmHg (p= 0,672), respectivamente. A melhora na oxigenação três horas após a intervenção foi significativa tanto no grupo da intervenção precoce [Δ PaO₂ = 70,20±23,67 (p=0,013)] quanto no da intervenção tardia [(Δ PaO₂ = 92,48±35,16 (p=0,022)], o que não foi observado no grupo controle.

Conclusão: o lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante, aplicado três horas após a indução da doença, produziu uma melhora na oxigenação em curto prazo semelhante aquela obtida com sua aplicação imediata, em modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio. Ambas as intervenções produziram uma melhora na oxigenação em curto prazo, quando comparadas a um grupo controle

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

ABSTRACT

Introduction: meconium aspiration syndrome is a cause of severe respiratory distress and mortality in term neonates. Due to meconium's obstructive effect on the airways and its inhibitory action over the surfactant system, treatment with bronchoalveolar lavage and surfactant replacement have been evaluated in recent years. The best timing for the procedure is yet to be determined.

Objective: to compare the effect of early and late administration of bronchoalveolar lavage with diluted surfactant followed by a supplementary dose of surfactant carried out in a piglet model of meconium aspiration syndrome.

Methods: 15 newborn piglets were studied. The animals were mechanically ventilated with fixed settings throughout the study. Meconium aspiration syndrome was induced by instillation of 5 ml/kg of meconium diluted to 20% in isotonic saline, and afterwards the piglets were randomly allocated to one of the following groups: group I (n=5) - control; group II (n=5) - bronchoalveolar lavage with diluted surfactant (15 ml/kg) followed by a supplementary dose of alpha poractant surfactant (Curosurf®) 100 mg/kg – early administration; group III (n=5) - bronchoalveolar lavage with diluted surfactant (15 ml/kg) followed by a supplementary dose of alpha poractant surfactant 100 mg/kg – late administration. Arterial blood gases were measured six times at specific intervals during the six hours of the study.

Results: mean PaO₂ before immediate and late interventions were 52.60±13.33 and 66±32.27 mmHg (p=0.658); 30 minutes after each of the therapeutic procedures 96.80±33.07 and 101.40±86.74 mmHg (p=0.894); and three hours following each intervention 122.80±76.79 and 142.20±113.71 mmHg (p=0.672), respectively. The improvement in oxygenation observed three hours after the procedure was statistically significant both in the early [Δ PaO₂=70.20±23.67 (p=0.013)] and in the late [Δ PaO₂=92.48±35.16 (p=0.022)] intervention groups, and this was not observed in the control group.

Conclusion: Bronchoalveolar lavage with diluted surfactant followed by a supplementary dose of surfactant administered three hours after the induction of disease improved oxygenation in a similar way as did the immediate administration of the same treatment in an experimental model of meconium aspiration syndrome. Both

immediate and late interventions improved oxygenation when compared to a control group.

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

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Aspiração de Mecônio (SAM) é uma das doenças respiratórias graves mais frequentes em recém-nascidos a termo e pós termo e está associada a uma importante morbidade respiratória no período neonatal. Adicionalmente, a SAM é considerada uma afecção do sistema respiratório associada à asfixia neonatal.^{1,2} Aproximadamente 15% dos fetos eliminam mecônio intra-uterinamente, tornando o líquido amniótico tinto de mecônio,³⁻⁵ e cerca de 5% dos bebês que nascem através de líquido amniótico meconial desenvolverão SAM.⁵ Metade destes necessitam de ventilação mecânica, dos quais 3 à 12% não respondem à terapêutica instituída e evoluem para óbito.^{6,7} A SAM grave é causa de 35% das indicações do uso de membrana de oxigenação extra-corpórea (ECMO), tecnologia muito onerosa, invasiva e indisponível no Brasil.^{1,3,7} Em países desenvolvidos, os últimos anos

testemunharam uma diminuição na incidência de SAM, aparentemente devido à melhora do manejo obstétrico, com identificação mais apurada das situações de sofrimento fetal e também com uma conduta mais efetiva para evitar a pós-maturidade, já que a presença de líquido amniótico meconial é descrita em até 30% dos partos de gestações com mais de 42 semanas.⁸

A presença do mecônio no líquido amniótico é diretamente proporcional à idade gestacional e mais comum em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional.⁹ A presença de mecônio na traquéia, mecônio espesso, sofrimento fetal, escore de Apgar <7 no primeiro e quinto minutos, pré-natal com menos de cinco consultas, parto domiciliar, parto cesáreo, macrosomia e pH da artéria umbilical <7,15 são alguns dos outros fatores de risco associados à SAM.^{5,8}

Alguns bebês nascidos através de líquido amniótico meconial desenvolvem a SAM, a despeito da limpeza das vias aéreas pelo obstetra e pelo pediatra, confirmando teorias que apontam a aspiração fetal do líquido amniótico com mecônio como essencial para explicar as formas graves da doença.¹ O manejo clínico usual da SAM é inespecífico, composto por suporte ventilatório e tratamento das complicações.⁷ Os fatores que contribuem para uma evolução complicada da doença ainda são pouco conhecidos, mesmo reconhecendo a necessidade prolongada de oxigenoterapia e ventilação mecânica e um risco aumentado de pneumotórax.⁸

1.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E RADIOLÓGICA

A expressão clínica da SAM é bastante mutável, variando desde acometimentos leves que geram discreta dificuldade respiratória (e podem ser confundidos com taquipnéia transitória do recém-nascido) até uma doença grave, capaz de evoluir para a morte, mesmo com manejo adequado.⁵ Usualmente, o paciente apresenta, desde o nascimento, uma disfunção respiratória, caracterizada por gemência, batimento das asas do nariz, taquipnéia, tempo expiratório prolongado e cianose, havendo a história de líquido amniótico meconial.⁸ A presença de mecônio nas unhas, cabelo e cordão umbilical é descrita com frequência.¹

A identificação da presença de mecônio abaixo das pregas vocais, com laringoscópio e visualização direta, está significativamente associada à SAM na maioria dos estudos.¹⁰⁻¹² Características de pós-maturidade e manifestações de asfixia perinatal podem ser identificadas nos bebês acometidos pela doença. A inspeção do tórax frequentemente revela aumento do seu diâmetro ântero-posterior (“*barrel-chest*”), em decorrência da doença obstrutiva das vias aéreas. Estertores difusos e diminuição do murmúrio vesicular, devido à presença de atelectasia ou pneumotórax, podem ser identificados na ausculta pulmonar.^{1,5}

O pneumotórax, usualmente atribuído ao alçaponamento de ar, e a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) são complicadores frequentes da SAM grave, lembrando que a última é identificada em aproximadamente 50% dos casos de SAM que necessitam ventilação

mecânica.^{1,5} A hemorragia pulmonar é também um achado comum nas formas graves de SAM.¹³ Além disso, outras manifestações relacionadas à asfixia podem se fazer presentes, entre elas a hipotensão, coagulação intravascular disseminada, acidose metabólica, anemia, insuficiência cardíaca, crises convulsivas, e distúrbios metabólicos como hipoglicemia e hipocalcemia.¹⁴

Radiologicamente, a SAM caracteriza-se pela existência de infiltrados grosseiros e áreas de consolidação intercaladas com outras de hiperinsuflação. Um terço dos casos desenvolve derrame pleural e imagens de pneumotórax estão presentes em até 10% das formas graves da doença.⁸ As alterações ao raio-X nem sempre se acompanham de disfunção respiratória grave.¹

1.3 FISIOPATOLOGIA

O mecônio é uma substância complexa, de aspecto viscoso e esverdeado, encontrada no trato gastrointestinal a partir de 14 – 16 semanas de gestação. Sua composição consiste de aproximadamente 75% de água, acrescida de secreções gastrointestinais, sais biliares, muco, vérnix, sangue, lanugo, enzimas pancreáticas, ácidos graxos e restos celulares. Seu peso seco está representado, majoritariamente, por mucopolissacarídeos e, em menor quantidade, por proteínas e lipídios.^{1,2} Embora apareça precocemente no

intestino fetal, sua presença no líquido amniótico é raramente detectada antes da 38ª semana de gestação.^{1,2}

A eliminação do mecônio, ainda na cavidade uterina, pode ocorrer devido a um aumento no peristaltismo intestinal secundário à hipoxemia e sofrimento fetal. Por outro lado, a compressão abdominal durante o trabalho de parto e o reflexo vagal secundário à compressão do pólo cefálico também poderiam justificar a presença do mecônio no líquido amniótico, sem necessariamente representar sofrimento fetal.⁶

Se houver mecônio na via aérea do feto, como nos casos em que o líquido amniótico é meconial, os primeiros movimentos respiratórios do bebê logo após o nascimento podem fazer com que este se movimente daí para a periferia dos pulmões.¹⁵ O mecônio aí se deposita com facilidade, em decorrência do seu elevado poder de aderência e também pela imaturidade do sistema mucociliar que deveria removê-lo das vias aéreas.^{16,17}

Os mecanismos fisiopatológicos da SAM podem ser divididos em obstrutivos, inflamatórios e de inibição do surfactante.

(a) A **obstrução** das pequenas vias aéreas por partículas de mecônio exerce papel fundamental na fisiopatologia da SAM, em sua fase mais inicial, induzindo um aumento da resistência à expiração, diminuição da complacência pulmonar e conseqüente hipoxemia, hipercapnia e acidose.^{3,17} Em decorrência da mesma obstrução, desenvolvem-se áreas de atelectasia seguidas por pneumonite química (ação tóxica do mecônio) e eventual infecção bacteriana secundária.¹⁷⁻¹⁹ Edema intersticial, por aumento na permeabilidade vascular,

vasoconstrição arterial pulmonar, exsudação proteica para dentro dos alvéolos, redução adicional da complacência pulmonar, seguida de hipertensão pulmonar persistente e agravamento da insuficiência respiratória, também decorrem do processo iniciado pela presença do mecônio nas vias aéreas.²⁰

Em um estudo clássico realizado em 1971, Gooding et al. mostraram que o mecônio marcado com radioisótopo movia-se distalmente na via aérea, já na primeira hora após sua instilação, tornando-se inacessível por aspiração simples após esse período.²¹ A obstrução parcial da via aérea por parte do mecônio cria um mecanismo valvar, que permite, em algumas unidades alveolares, a entrada do ar, mas não a sua saída.^{15,22,23} Isso leva a um alçaponamento de ar, causador de aumento da resistência expiratória pulmonar, aumento da capacidade residual funcional, aumento do diâmetro antero-posterior do tórax e aumento no risco de pneumotórax.^{1,15,22,23} Por sua vez, a obstrução completa das vias aéreas pequenas pode produzir atelectasias e alteração da relação entre a ventilação e a perfusão, tendo a hipoxemia como consequência.^{1,22}

A ventilação mecânica, ao provocar distensão não homogênea dos alvéolos pelo uso de volumes correntes grandes, e ao expor os alvéolos a concentrações elevadas de O₂, também pode agravar a lesão pulmonar na SAM, através de falência celular por *stress* e do aumento exagerado da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar.²⁴

(b) Uma **reação inflamatória** marcante é induzida pelo mecônio, em virtude de suas propriedades tóxicas e da sua capacidade de danificar o epitélio

respiratório.²⁵ Os mecanismos que regem esta resposta inflamatória não estão completamente elucidados, mas sabe-se que atuam significativamente na fisiopatogenia da SAM.²⁵ Ainda dentro do útero, o mecônio existente no líquido amniótico pode ulcerar o cordão umbilical e causar necrose placentária.²⁶ Ativação de macrófagos e infiltração de neutrófilos ativados acontecem poucas horas após o contato do mecônio com o epitélio pulmonar, e estes eventos já foram documentados seis horas após a indução de SAM em modelos animais experimentais.^{17,19,20}

Em porcos recém-nascidos, a instilação de mecônio em um dos pulmões provocou evidente dano tissular e aumento no número de células inflamatórias identificadas no lavado broncoalveolar (LBA), em análise realizada após 12 horas.²⁰ Neste, e em outros estudos, também houve a documentação da liberação de radicais livres de oxigênio e da produção de mediadores inflamatórios como as interleucinas 1 β , 6 e 8 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).^{20,27,28}

Estudos *in vitro* identificaram vários mediadores da inflamação na composição do mecônio, aí incluindo a interleucina 8, uma citocina potencialmente quimiotática.^{25,26,28,29} A pneumonite química descrita na SAM poderia ser explicada por estes achados, incluindo o comprometimento mais heterogêneo e localizado, restrito às áreas pulmonares que tiveram contato direto como o mecônio.^{20,25}

(c) A **inibição das propriedades do surfactante** está comprovada por estudos que demonstram a capacidade do mecônio em aumentar a tensão

superficial,^{17,30-35} levando à atelectasia e à alteração da relação entre a ventilação e a perfusão (V/Q).²³ Como explicam Kobayashi et al., quando algum alvéolo colaba devido à inativação do surfactante pulmonar, ele traciona as paredes das unidades alveolares adjacentes, causando uma distensão irregular.²⁴

O mecônio tem o potencial de lesar, de forma direta, o pneumócito do tipo II, que é a célula onde acontece a síntese do surfactante.³⁶ Aspirados traqueais de recém-nascidos humanos que desenvolveram SAM apresentaram uma relação lecitina-esfingomielina baixa, colaborando para com a hipótese de deficiência de surfactante.² Além do previamente citado efeito direto sobre o epitélio pulmonar, várias substâncias presentes no mecônio inibem a função do surfactante, entre elas os sais biliares, a hemoglobina, a bilirrubina, os agentes pró-inflamatórios e a lisofosfatidilcolina.²⁸ Os ácidos graxos livres são os componentes do mecônio mais estudados em relação às suas capacidades de inibir o surfactante e sugere-se que este efeito inibitório seja dose-dependente.^{6,30,37}

Cleary et al., em 1997, utilizando um modelo experimental com ratos, documentou diminuição nas concentrações de fosfolipídios e proteínas A e B, 24 horas após a indução da SAM.³⁸ Em 2006, ao estudar o metabolismo da fosfatidilcolina, Janssen et al. documentaram que a concentração da mesma é menor em pacientes com SAM, quando comparada com a de recém-nascidos colocados em ventilação mecânica por causas não pulmonares.³³ Ademais, o

mecônio pode prejudicar a captação e a reciclagem do surfactante pelos pneumócitos do tipo II.³⁹

Oh et al. e Luz et al. em 2000 e 2002, respectivamente, observaram, com o uso do teste das microbolhas estáveis, que o mecônio tem um efeito inibitório *in vitro* sobre a atividade do surfactante.^{31,40}

Davey et al., em 1993, instilaram mecônio na via aérea de 25 porcos recém-nascidos, com o objetivo de avaliar as alterações fisiológicas e inflamatórias nas primeiras 48 horas após a indução da SAM. Além de um aumento na contagem de neutrófilos no LBA, observaram uma diminuição da complacência pulmonar, da capacidade residual funcional (lembrando que, o componente obstructivo que leva ao aprisionamento de ar dentro do alvéolo pode ter efeito contrário) e da oxigenação, sugerindo também a hipótese da inibição do surfactante.¹⁷

Em 2008, Kobayashi et al. provocaram lesão meconial em pulmões de ratos, e corroboraram a hipótese de que a hiperinsuflação pulmonar secundária ao alçaponamento de ar, associada à lesão alveolar pela ventilação mecânica, causa um extravasamento de conteúdo protéico no alvéolo, inibindo ainda mais a função e a produção do surfactante.²⁴

Como o sistema surfactante já se encontra quase totalmente maduro, a insuficiência respiratória documentada em bebês a termo se assemelha mais à síndrome da angústia respiratória (SARA) vista em crianças maiores e adultos, do que à doença da membrana hialina diagnosticada em pacientes prematuros.⁴¹

1.4 HISTOPATOLOGIA

Como já referido, em um primeiro momento, partículas de mecônio produzem obstrução mecânica da via aérea distal, daí resultando hiperinsuflação pulmonar e atelectasias localizadas. Com o avanço da doença, a obstrução é ocasionada também por uma pneumonite química e por edema intersticial.² O septo alveolar é infiltrado por neutrófilos ativados que, por sua vez, liberam mediadores inflamatórios, aí incluindo citocinas e enzimas proteolíticas, as quais desempenham um papel importante na lesão alvéolo-capilar. Sobrevém então necrose do epitélio alveolar e acúmulo de restos protéicos e sangue dentro dos alvéolos.^{13,20,28} O leito vascular pulmonar também apresenta-se modificado, havendo extensão da camada de músculo liso para as arteríolas intra-acinares e conseqüente diminuição da sua luz.²

Em coelhos, a perda dos cílios brônquicos também é um achado comum.¹⁹ Em porcos, a exposição das células pulmonares ao mecônio, provoca uma ativação dos macrófagos locais, seguida de infiltração de neutrófilos ativados que desencadeiam uma cascata de eventos. Estas alterações já foram descritas, em modelos experimentais de SAM, seis horas após a instilação do mecônio.^{17,20}

Em modelo de SAM com coelhos adultos, sem qualquer tipo de tratamento, foi relatada progressão da atelectasia, bem como do infiltrado inflamatório e dos restos proteicos intra-alveolares após 24 horas de evolução

da doença. Atelectasia importante e necrose do epitélio alveolar desenvolveram-se após 48 horas do início da SAM.¹⁹

Em ratos, o pico da lesão aconteceu 16 horas após a indução da SAM, com lesão exsudativa evidente.³⁸

1.5 PREVENÇÃO

O acompanhamento pré-natal, a determinação correta da idade gestacional e a monitorização do bem estar fetal no decorrer do trabalho de parto são fatores fundamentais na prevenção da SAM, já que as formas graves de aspiração de mecônio ocorrem mais frequentemente no período ante-natal.⁴² Intervenção imediata, com cesariana, deverá ser realizada quando houver identificação de desacelerações tardias, alterações ultrassonográficas no perfil biofísico fetal e acidose.^{1,14}

A infusão de solução salina aquecida na cavidade amniótica, denominada amnioinfusão, já foi estudada com o objetivo de corrigir a oligodramnia, reduzir o risco de compressão do cordão e diluir o mecônio.⁶ Os resultados iniciais foram positivos, sugerindo que, em pacientes com trabalho de parto complicado por passagem de mecônio espesso, acontecia uma melhora da contagem de Apgar ao nascer, uma diminuição da quantidade de mecônio abaixo das cordas vocais, e uma redução da necessidade de ventilação com pressão positiva.⁴³ Mais recentemente contudo, ensaio clínico

randomizado e multicêntrico publicado em 2005, e desenhado para avaliar o efeito da amnioinfusão na prevenção da SAM, não conseguiu demonstrar redução na incidência de SAM ou de morte perinatal.⁴⁴

No início da década de 70, Gregory et al. e Carson et al., partindo do conceito então vigente, de que a aspiração do mecônio ocorria exclusivamente nos primeiros movimentos respiratórios do recém-nascido, propuseram que todos os bebês que nasciam através de líquido amniótico meconial fossem submetidos a uma rotina específica: o obstetra deveria aspirar a orofaringe e a nasofaringe antes do desprendimento dos ombros e antes do primeiro movimento respiratório e, logo após, o pediatra deveria entubar a traquéia e aspirá-la, com o objetivo de remover mecônio, impedindo sua progressão para as vias aéreas inferiores e, assim, evitando a SAM.^{45,46}

Em 2004, através de um grande estudo multicêntrico, Vain e colaboradores avaliaram a efetividade da aspiração intraparto na prevenção da SAM e demonstraram a ausência de diferença na incidência de SAM, na mortalidade, na necessidade de ventilação mecânica e no tempo de internação, quando se compararam recém-nascidos aspirados ou não pelo obstetra.⁴⁷ A conclusão deste ensaio levou a Academia Americana de Cardiologia, a Academia Americana de Pediatria e a Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Canadá, em suas mais recentes diretrizes sobre reanimação em sala de parto, a não mais indicar a aspiração intraparto da oro e da nasofaringe de bebês nascidos através de líquido amniótico meconial.^{48,49}

A aspiração traqueal sob visualização direta de todos os pacientes com líquido amniótico meconial também não é mais recomendada.⁴⁸ Estudos randomizados e controlados recentes mostraram que esta prática não oferece qualquer benefício para recém-nascidos que se apresentam vigorosos.^{11,50} Assim, deve-se proceder a entubação traqueal imediata com aspiração subsequente apenas em pacientes com depressão ao nascer (tonus muscular ausente ou diminuído, esforço respiratório irregular ou ausente e frequência cardíaca abaixo de 100 batimentos por minuto).⁴⁸ Essa abordagem não aumentou a incidência de SAM, colaborando com o conceito de que, na maioria dos casos, a SAM se estabelece antes do nascimento.^{5,11}

Como a entubação traqueal para a remoção do mecônio está atualmente restrita ao recém-nascido deprimido, a ventilação com pressão positiva será, usualmente, uma manobra de ressuscitação necessária e somente deverá ser empregada após a remoção do mecônio presente nas vias aéreas. Sem evidência científica de qualidade, também preconiza-se a realização de aspirado gástrico para diminuir o risco de vômitos e conseqüente aspiração.⁹

1.6 TRATAMENTO

O recém-nascido que apresenta desconforto respiratório e história de líquido amniótico meconial deve ser cuidadosamente observado e monitorado em uma Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal. A manutenção adequada da temperatura corporal, a correção de eventual anemia, a oferta constante de glicose, a manutenção de uma tensão arterial normal e um equilíbrio hidrático e eletrolítico são essenciais no manejo do recém-nascido com SAM, assim como o tratamento das sequelas da asfixia perinatal, usualmente associada. O emprego de antibióticos é discutível, mas costuma ser recomendado devido à dificuldade de exclusão de um processo infeccioso, não esquecendo que o mecônio favorece a colonização das vias aéreas por germes, especialmente Gram negativos.^{1,6} A utilização do ácido acetilsalicílico, em função da liberação de substâncias vasoativas derivadas da prostaglandina, e de corticóides, devido aos mecanismos inflamatórios, não mostrou benefícios.⁴² A fisioterapia respiratória só está indicada nos pacientes estáveis.⁶

Desde o início do tratamento, a saturação deve ser mantida acima de 92%, e, para isto, a oxigenoterapia é instituída com muita frequência.⁴² A determinação da saturação pré e pós-ductal auxilia no diagnóstico de hipertensão pulmonar persistente. Nas gasometrias arteriais, pode-se encontrar acidose metabólica, hipoxemia e hipercapnia. Considera-se a utilização da ventilação mecânica quando a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) necessária para manter uma saturação adequada ultrapassar 0.6 (60%).

Aproximadamente a metade dos pacientes com SAM evolui para ventilação assistida mecanicamente.⁴² Busca-se uma oxigenação arterial adequada (PaO_2 entre 50 e 70 mmHg), pH acima de 7,20 e PaCO_2 entre 40 e 50 mmHg.⁴²

Várias modos de ventilação mecânica já foram testados no tratamento da SAM.⁵¹ A pressão positiva contínua nas vias aéreas (*continuous positive airway pressure* - CPAP) é apontada como benéfica, possivelmente pela capacidade de recrutar e estabilizar as vias aéreas terminais que estariam colabadas e pela resolução de atelectasias.^{6,52} Utilizam-se pressões entre 1 e 7 cm H_2O , mas seu emprego deverá ser cauteloso na hipertensão pulmonar do recém-nascido, podendo ainda agravar a hiperinsuflação pulmonar.^{1,52,53} Assim, o uso do CPAP deve ser considerado apenas nas formas mais leves da doença.⁶

A ventilação mecânica convencional se faz necessária nos casos mais graves de SAM ou na falha do uso de CPAP nasal. A hipoxemia continuada pode piorar a hipertensão pulmonar e, por isto, a instituição da ventilação não deve ser retardada. O comprometimento não homogêneo do parênquima pulmonar, significando a co-existência de áreas de padrão obstrutivo com áreas de pulmão normal, faz com que o manejo do ventilador seja muito difícil.³⁶ Como no tratamento de outras doenças respiratórias do recém-nascido, utilizam-se os parâmetros mínimos necessários para manter uma oxigenação e ventilação adequadas. Naqueles ventiladores que permitem sua medição, o volume corrente deve ser mantido entre 5 e 7 ml/kg e o fluxo em torno de 8l/min, o que permite gerar uma curva de pressão-volume sem platô na monitorização gráfica. A pressão positiva inspiratória (*positive inspiratory*

pressure – PIP), suficiente para promover a expansão da caixa torácica, deve ser mantida em torno de 25 a 30 cmH₂O. Pressões expiratórias altas, principalmente quando associadas à frequência respiratória elevada, podem ocasionar uma pressão positiva expiratória final (*positive end-expiratory pressure* – PEEP) inadvertida, aumentando o risco de alçapamento de ar e pneumotórax. Recomenda-se um tempo inspiratório entre 0,3 e 0,4 segundos, associado a uma frequência acima de 40 movimentos por minuto, com o objetivo de ventilar as áreas de pulmão normal sem comprometer aquelas com obstrução parcial.¹⁴ Não conhecemos estudos comparando as diferentes estratégias de ventilação mecânica convencional no tratamento da SAM.

Entre as outras formas de apoio ventilatório já estudadas, a ventilação mecânica de alta frequência tem sido empregada como estratégia de resgate, nas ocasiões em que a ventilação convencional não é eficaz, mas os relatos sobre sua segurança e eficácia são conflitantes.^{42,52} A ventilação líquida com perfluorocarbono foi empregada experimentalmente na 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.^{54,55} Seu uso precoce reduziria a inativação do surfactante e o processo inflamatório. Alguns estudos clínicos estão em andamento para avaliar sua eficácia na SAM e em outras doenças respiratórias que acometem recém-nascidos.^{42,54}

O óxido nítrico inalatório só está indicado no tratamento da SAM que é acompanhada de HPPRN, reduzindo a indicação de ECMO.^{42,55} Esta, por sua vez, é recomendada nas situações em que há fracasso com as outras técnicas

de ventilação. É onerosa e envolve uma infra-estrutura complexa, fatores de restrição à utilização em nosso meio.

Como se vê, algumas novas modalidades terapêuticas estão sendo estudadas para o manejo da SAM. Drogas anti-inflamatórias^{57,58} juntam-se à ventilação de alta frequência,^{52,59,60} e à ventilação líquida com perfluorocarbono,^{54,61,62} entre outras.⁴² Mais da metade dos recém-nascidos com SAM grave recebem surfactante, ventilação de alta frequência ou óxido nítrico.⁸ Entretanto, nenhuma dessas terapêuticas mostrou-se significativamente eficaz no manejo da SAM. Um tratamento que conseguisse remover o mecônio que danifica as vias aéreas inferiores e restabelecesse a função do surfactante inibido pelo mesmo seria teoricamente promissor.^{3,20} O lavado broncoalveolar (LBA), a reposição de surfactante e a combinação de ambos vêm sendo estudados com o objetivo de diminuir a obstrução mecânica da via aérea causada pelo mecônio e reverter seu efeito inibitório sobre o surfactante e têm mostrado benefícios.³⁰

1.6.1 Tratamento com lavado broncoalveolar

Nos últimos anos, o LBA está sendo estudado com o objetivo de remover substâncias potencialmente danosas (mecônio, hemoglobina, neutrófilos, proteínas plasmáticas e mediadores inflamatórios) do pulmão de recém-nascidos ventilados mecanicamente por SAM, e também com o intuito de promover uma distribuição mais homogênea do surfactante exógeno, quando este é posteriormente administrado.^{63,64}

Os resultados que se obtiveram com o LBA realizado exclusivamente com soro fisiológico não são uniformes. Em 1976, Carson et al. relataram piora da oxigenação em recém-nascidos submetidos à LBA com soro fisiológico e em 1992, Paranka et al. documentaram uma melhora progressiva do A-aDO₂ após LBA com 5 ml/kg de soro fisiológico em modelo porcino de SAM.^{46,65}

Em 1998, Cochrane et al. avaliaram diferentes intervenções frente à SAM provocada em coelhos, e demonstraram que o LBA com soro fisiológico isolado não melhorava parâmetros gasométricos e até aumentava a reação inflamatória nos pulmões.⁶⁶ No mesmo ano, Marraro et al. compararam o efeito do LBA com perfluorocarbono com o LBA com soro fisiológico em porquinhos da Índia com SAM. Houve piora significativa da função pulmonar nos animais submetidos ao LBA com soro fisiológico, fazendo com que os autores sugerissem a possibilidade de uma absorção parcial do soro fisiológico por

parte dos alvéolos, comprometendo assim as trocas gasosas, além de uma provável retirada do surfactante pulmonar.⁶¹

Mais recentemente, em 2008, trabalhando em nosso meio, Colvero et al., ao estudarem diferentes intervenções terapêuticas em porcos com SAM induzida, demonstraram que o LBA com solução salina, no volume de 15 ml/kg, provocava uma melhora inicial na oxigenação, atribuída à remoção mecânica do mecônio da via aérea, mas que não se mantinha após seis horas, provavelmente devido à remoção do surfactante exógeno pelo LBA. Neste estudo, inclusive, as PaO₂ arteriais no grupo que recebeu LBA com solução salina eram, ao cabo das seis horas do experimento, piores do que as do grupo controle, em quem não havia sido efetivada qualquer intervenção.⁶⁷

Dados divergentes também são encontrados nas análises histológicas da intervenção com LBA, havendo tanto descrições de reações inflamatórias mais intensas e formação de atelectasias, possivelmente relacionadas à remoção do surfactante,^{2,66} como a identificação de uma contagem de células menor no aspirado traqueal após o LBA, sugerindo uma reação inflamatória menos significativa.⁶⁷

Diferenças nos volumes empregados e no tempo de permanência do soro fisiológico no pulmão antes da aspiração podem explicar a discordância nos resultados. Por último, sabe-se que o LBA em grandes volumes tem a capacidade de induzir uma deficiência aguda na quantidade de surfactante e, em decorrência disso, já foi até empregado para a construção de modelos experimentais de doença da membrana hialina.⁶⁸ Portanto, ao se avaliar o uso

terapêutico experimental do LBA na SAM, deve-se utilizar o menor volume capaz de remover eficientemente o mecônio, de modo a não causar uma deficiência de surfactante.

1.6.2 Tratamento com surfactante exógeno

O surfactante pulmonar é uma mistura de fosfolipídios (~80%), lipídios neutros (~10%) e proteínas (10%) que reveste a superfície dos alvéolos, formando uma monocamada na interface ar-líquido que reduz a tensão superficial, diminuindo assim a tendência ao colapso alveolar no final da expiração. O inverso ocorre no final da inspiração, elevando a tensão superficial e diminuindo o trabalho respiratório durante a expiração passiva. Após sua síntese nas células alveolares do tipo II, o surfactante é organizado e armazenado em inclusões citoplasmáticas denominadas corpúsculos lamelares, para excreção posterior em direção ao espaço alveolar, onde suas propriedades facilitam as trocas gasosas.^{1,41,69} Os fosfolipídios, especialmente a di-palmitoilfosfatidilcolina, são fundamentais na redução da tensão superficial. A meia vida do surfactante varia entre 63 e 98 horas.³³

Em 1959, Avery e Mead, estudaram os extratos pulmonares de prematuros falecidos com a doença da membrana hialina e demonstraram a presença da deficiência de surfactante.⁷⁰ Em 1980, Fujiwara et al. relataram o

primeiro estudo em que se administrou surfactante em prematuros com síndrome do desconforto respiratório, demonstrando, em dez pacientes, uma dramática melhora na oxigenação.⁷¹ Nos anos seguintes, vários ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e controlados confirmaram a eficácia da reposição do surfactante na doença da membrana hialina.^{41,72}

O papel do surfactante exógeno não está tão bem definido nos recém-nascidos a termo que apresentam insuficiência respiratória. Diversas doenças que acometem estes bebês (ex.: hipertensão pulmonar persistente neonatal, pneumonia neonatal) cursam com deficiência ou inibição do surfactante, entre elas a SAM. A administração de surfactante de origem animal tem acontecido em até 40% das SAM graves, com o objetivo de contrapor-se ao efeito inibitório do mecônio.^{8,30}

A reversão de uma disfunção do surfactante pulmonar e um esperado efeito detergente sobre o mecônio justificariam a administração do surfactante exógeno na SAM. O sucesso do tratamento com a reposição do surfactante parece depender da capacidade do mesmo em resistir à inativação pelos ácidos graxos presentes no mecônio.^{37,73} Entende-se assim, que o surfactante administrado em concentrações elevadas pode reverter este efeito inibitório, lembrando que a dose usual do mesmo equivale a aproximadamente quatro vezes a quantidade de surfactante encontrada no pulmão de um recém-nascido à termo.¹⁶

Analisando os estudos efetivados com animais, encontramos que Sun et al., em 1996, testaram, em ratos com SAM, a administração de surfactante (200

mg/kg) em dois momentos distintos, logo após a indução da doença e três horas após. A oxigenação, a complacência pulmonar e a expansão alveolar melhoraram nos dois grupos, comparados a um grupo controle.³⁹

Em 2002, Robinson et al. utilizaram coelhos com SAM induzida, aos quais administraram surfactante bovino (Survanta[®]) na dose de 4 ml/kg. Relataram que a infusão contínua do surfactante, durante uma hora, foi mais eficaz do que a administração em *bolus*, no que dizia respeito a função pulmonar.³⁶

Em 2004, no Brasil, Lyra et al. aplicaram doses diferentes (100 e 200 mg/kg) de um surfactante produzido pelo Instituto Butantan em coelhos recém-nascidos, nos quais havia sido induzida SAM, e não registraram diferenças significativas na complacência pulmonar e na análise histológica.⁷⁴

Já em recém-nascidos humanos, em 1991 Auten et al. publicaram os resultados de um ensaio clínico não controlado com sete recém-nascidos a termo, em ventilação mecânica por SAM, que receberam surfactante bovino em até quatro doses de 90 mg/kg. Houve melhora do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (A-aDO₂) e do índice de oxigenação (IO), pelo menos a curto prazo.⁷⁵

Análises retrospectivas do uso de surfactante em recém-nascidos ventilados mecanicamente por SAM grave foram realizadas por Khammash et al. em 1993 e por Halliday et al. em 1996, tendo sido descrita melhora no A-aDO₂, no IO e na razão de PO₂ arterial e alveolar (a/A PO₂).^{76,77}

Em 1996, Findlay et al. estudaram a aplicação de surfactante em 40 recém-nascidos com SAM grave (FiO₂ > 0.5, ventilação mecânica e IO ~20). O

ensaio foi randomizado e controlado, com surfactante bovino (Survanta[®]), na dose de 150 mg/kg, sendo infundido através de cânula endotraqueal durante 20 minutos, cedo no curso da doença, e repetidas mais duas doses, a cada seis horas. Houve melhora na oxigenação arterial, e redução na duração da ventilação mecânica, na necessidade de oxigênio, no escape de ar e na indicação de ECMO, quando comparado ao grupo controle. Como os efeitos se mostraram mais evidentes após a segunda e a terceira dose, os autores sugeriram que a resposta apenas parcial à primeira dose seria devido à inativação do surfactante pelo mecônio presente na via aérea, mas que as doses seguintes suplantariam essa inibição, permanecendo na superfície do alvéolo, e assim, produzindo efeito mais evidente e duradouro.¹⁵

Lotze et al., em 1998, contribuíram com um ensaio clínico randomizado, controlado e multicêntrico, e que incluiu 44 centros. Este estudo admitiu 328 recém-nascidos com SAM e HPPRN que foram alocados para receber quatro doses de surfactante bovino (Survanta[®]), 100 mg/kg, a cada seis horas ou placebo com ar. Houve redução de 41% na necessidade de ECMO, efeito esse que foi mais evidente naqueles com insuficiência respiratória por SAM.⁷⁸ A redução de indicação de ECMO provavelmente significaria redução em mortalidade nos países onde esta técnica não está disponível.

Em 2005, o Estudo Colaborativo Chinês realizou projeto multicêntrico, onde 61 recém-nascidos com SAM, com menos de 36 horas de vida, necessidade de ventilação mecânica por 1-2 horas e IO > 15, receberam uma dose inicial de 200 mg/kg de surfactante porcino (Curosurf[®]), seguida de doses

de 200, 100 e 100 mg/kg, até um máximo de quatro doses, em intervalos de 6-12 horas. O grupo controle recebeu cuidados padrões. Documentou-se uma melhora discreta na oxigenação nos pacientes que receberam surfactante, mas sem diferença na duração média de ventilação mecânica, incidência de complicações ou mortalidade entre os grupos.⁷⁹

Também em 2005, Maturana et al registraram uma redução no número de dias em ventilação mecânica, em 57 recém-nascidos com SAM moderada ($FiO_2 > 0,5$ ou $IO > 8$ nos casos em que os pacientes já estivessem em ventilação mecânica), que receberam até três doses de surfactante bovino (150 mg/kg), e que foram comparados a um grupo controle.⁸⁰

Em revisões sistemáticas publicadas em 2006 e 2007, Halliday⁷² e El Shahed et al.,³⁴ concluíram que não houve redução de mortalidade com o uso de surfactante na SAM, mas que sua utilização poderia reduzir a gravidade da doença e diminuir o número de recém-nascidos que evoluiriam para insuficiência respiratória grave que necessitasse de ECMO. A mais recente destas revisões, afirma inclusive, que as duas intervenções mais promissoras no tratamento da SAM seriam o surfactante e o lavado broncoalveolar com surfactante diluído.³⁴

1.6.3 Tratamento com LBA com surfactante diluído

O LBA com surfactante diluído tem sido estudado como forma de tratamento da SAM, pois exerceria um efeito detergente, diminuindo a viscosidade do mecônio, auxiliaria na sua remoção e ainda faria a reposição do surfactante endógeno eventualmente inativado, diminuindo conseqüentemente a tensão superficial e melhorando as trocas gasosas.^{16,22} Alguns estudos, tanto em modelos animais como em recém-nascidos com SAM, mostraram que esta técnica remove mecônio residual das vias aéreas inferiores, permitindo melhora da atividade do surfactante e da função pulmonar.^{16,22,60,66,78,81}

Analisando os experimentos com modelos animais, percebe-se que, em 1992, Paranka et al. foram pioneiros no emprego do LBA com surfactante diluído, ao estudarem 19 porcos com sete dias de vida, nos quais provocaram SAM com posterior randomização para receber aspirado traqueal, LBA com soro fisiológico ou LBA com surfactante diluído. Os achados não conseguiram demonstrar superioridade do LBA com surfactante diluído sobre o LBA com soro fisiológico.⁶⁵

Em dois experimentos realizados em 1996 e 1998, Balaraman et al. empregaram um modelo experimental de SAM em porcos, e mostraram que o LBA com surfactante diluído propiciava uma melhor distribuição do surfactante no parênquima pulmonar e boa efetividade na reversão da lesão pulmonar.^{51,82}

Ainda em 1998, Cochrane et al. repetiram por três vezes o LBA com surfactante (KL-4) em coelhos adultos e macacos recém-nascidos. Avaliando a resposta clínica e histológica, os autores documentaram uma evidente melhora nos gases arteriais, nas características radiológicas, na expansão pulmonar e na quantidade de restos proteicos, no grupo que recebeu LBA com surfactante diluído quando comparado com um grupo controle e com um terceiro grupo que recebeu LBA apenas com soro fisiológico.⁶⁶

Ohama et al. em 1999, utilizando modelos de SAM em coelhos, estudaram o LBA com o surfactante diluído em concentrações diferentes e observaram que a concentração de 10 mg/ml de fosfolípido mostrou-se superior às concentrações de 2,5 e 5 mg/ml na melhora da oxigenação, na quantidade de mecônio removido e na redução da reação inflamatória no alvéolo. Além disso, todas as abordagens com LBA e surfactante diluído foram mais eficazes que LBA com soro fisiológico isolado, nos parâmetros previamente citados.¹⁸

Alguns anos mais tarde, Dargaville et al. (2003) e Meister et al. (2004) voltaram a utilizar o modelo de SAM induzida em porcos. Os primeiros empregaram um LBA com surfactante diluído na concentração de 2,5 mg/ml, aplicado em duas alíquotas de 15 ml/kg, e demonstraram melhora no A-a DO₂ e diminuição da lesão pulmonar através de análise histológica.⁸¹ Meister et al. usaram Exosurf[®] e Infasurf[®] administrados em *bolus* ou através de LBA (35 ml/kg), em um modelo de lesão pulmonar heterogênea causada pelo mecônio. Os animais dos grupos que receberam LBA com surfactante diluído

apresentaram uma melhora na oxigenação mais acentuada do que a observada naqueles em que o surfactante foi instilado em *bolus*, além de uma distribuição mais homogênea do medicamento.⁶⁴

Completando os registros em modelos animais, em 2006, Jeng et al., empregando o modelo de SAM em porcos, realizaram LBA com surfactante diluído seguido de ventilação líquida parcial com perfluorcarbono e documentaram melhora na complacência pulmonar e nas gasometrias arteriais e diminuição na produção das interleucinas 1 (IL-1) e 6 (IL-6).⁶²

Os estudos da técnica do LBA com surfactante diluído em humanos tiveram sua primeira documentação com Lam et al. que, em 1999, realizaram LBA com 15 ml/kg de surfactante diluído em solução salina, com uma concentração de fosfolípido de 5 mg/ml, em seis recém-nascidos com SAM grave. O procedimento foi empregado nas primeiras seis horas de vida, e seus resultados comparados com controles históricos. O tratamento foi bem tolerado e gerou diminuição da necessidade de oxigênio, diminuição da pressão média da via aérea e melhora do A-a DO₂ e do IO. Além disso, observou-se uma redução no tempo de ventilação mecânica.¹⁶

Em 2002, Wiswell et al. publicaram os resultados de um estudo aberto, multicêntrico, randomizado e controlado feito com o objetivo de avaliar o LBA com surfactante diluído na SAM. Utilizaram um surfactante que contém um peptídeo similar à proteína B (Lucinactant[®]) e incluíram recém-nascidos com mais de 35 semanas de idade gestacional, até o terceiro dia de vida, e que estivessem em ventilação mecânica com IO de 8 – 25. Vinte e dois pacientes

foram randomizados em dois grupos, um para receber o tratamento convencional para SAM e o outro para receber LBA com solução de surfactante a 2,5 mg/ml, realizado com volumes de 8 ml/kg por duas vezes. Uma terceira lavagem foi realizada com uma solução de fosfolipídio a 10 mg/ml. Registraram uma tendência ao desmame mais precoce da ventilação mecânica e à uma diminuição da IO nas primeiras 96 horas nos recém-nascidos submetidos ao LBA, quando comparados aos que receberam tratamento convencional. Houve uma recuperação de metade da solução instilada e o procedimento foi considerado seguro.⁷

Lista et al. em 2006, avaliaram a segurança e a eficácia do LBA com surfactante porcino diluído, em oito recém-nascidos com SAM grave e em ventilação mecânica. Estes receberam LBA com 15 ml/kg de surfactante diluído a 5,3 mg/ml em alíquotas de 2,5 ml. Infelizmente o estudo não teve grupo controle e os pacientes foram comparados somente com sua própria condição antes do procedimento. Melhora radiológica foi percebida seis horas após a intervenção em todos os bebês e houve melhora nas trocas gasosas, com diminuição no índice de oxigenação em avaliações realizadas três e seis horas após o tratamento. Não havia mais mecônio na secreção traqueal ao final da lavagem e houve uma recuperação de 30-65% do volume total instilado. A intervenção com LBA mostrou-se segura, não tendo gerado complicações.²²

Em 2007, Dargaville et al. relataram os resultados de um estudo multicêntrico e controlado, com bebês que apresentavam SAM grave e que receberam dois LBA de 15 ml/kg com surfactante bovino diluído a 5 mg/ml.

Quando comparado com o grupo controle, que não recebeu LBA, o grupo de intervenção apresentou uma tendência à melhora na oxigenação e uma diminuição significativa na pressão média das vias aéreas. O procedimento de lavagem mostrou-se seguro e sem efeitos adversos.⁶³

Recentemente, em 2008, Lo et al. descreveram a utilização de LBA com surfactante diluído em três recém-nascidos com SAM grave. Relataram ausência de complicações, mas o fluido recuperado na aspiração foi hemorrágico em todos os casos.⁸³

O LBA com surfactante diluído parece uma abordagem promissora no tratamento da SAM, tendo como objetivo a redução da gravidade da lesão pulmonar decorrente da ação do mecônio e alguma reposição do surfactante endógeno.^{3,34,73} Seus efeitos adversos são temporários, mas ainda geram preocupação relacionadas à segurança do procedimento em recém-nascidos lábeis.^{41,64}

1.6.4 Tratamento com LBA e dose complementar de surfactante

Nos últimos treze anos, alguns poucos estudos têm se debruçado sobre o LBA (com ou sem surfactante diluído) seguida de uma dose adicional de surfactante. Esta abordagem estaria embasada nos seguintes objetivos: (a) remover mecônio que pudesse obstruir a via aérea; (b) restabelecer a função surfactante eventualmente inibida pelo mecônio; (c) reverter disfunção do

surfactante decorrente de possível edema pulmonar secundário ao LBA; (d) repor surfactante retirado nas aspirações; e (e) obter benefício de um efeito vasodilatador pulmonar do surfactante.^{84,85}

Em 1996, Mosca et al. descreveram o tratamento, em dois momentos distintos, de dois recém-nascidos com SAM grave através da execução de LBA com soro fisiológico (30 ml/kg divididos em duas alíquotas) seguido de uma dose de surfactante (Alveofact[®] - 100 mg/kg). Um dos recém-nascidos recebeu a intervenção com três e o outro com sete horas de vida, tendo ambos demonstrado melhora gasométrica e radiológica, além de boa tolerância à intervenção.⁸⁶

Em 1998, Gommers et al. realizaram um estudo que, apesar de não ter incluído sujeitos com SAM, revestiu-se de importância pela informação produzida. Ratos adultos tiveram a doença da membrana hialina induzida por LBA com soro fisiológico e foram randomizados em sete grupos, sendo então um grupo alocado para receber surfactante precoce em *bolus* (10 minutos após a indução da doença), e os outros seis grupos para receberem tardiamente, após três horas da indução da doença, uma das seguintes intervenções: 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 (32 ml/kg em concentração de 2,5 mg/ml) e f) LBA com surfactante diluído (32 ml/kg em concentração de 2,5 mg/ml) seguido de dose complementar de surfactante. Os resultados mostraram que, no modelo experimental construído, a intervenção com LBA e surfactante diluído, seguida

de dose complementar de surfactante, induziu uma melhora estável da função pulmonar, sendo igualada apenas pelo efeito obtido nos animais tratados precocemente com surfactante.⁶⁸

Em 1999, Möller et al. publicaram os resultados de intervenção com LBA (5 - 10 ml/kg de soro fisiológico) até clareamento da secreção traqueal, seguido de uma dose adicional de surfactante (100 mg/kg de Alveofact[®]), em 12 recém-nascidos a termo, com 4 a 16 horas de vida, e que já apresentavam critérios para o emprego de ECMO (IO > 40). O procedimento foi bem tolerado, observou-se uma diminuição do IO de $49,4 \pm 13,3$ para $27,4 \pm 7,3$ ($p < 0,01$) e nove dos 12 bebês não necessitaram ECMO, sendo que todos apresentavam desenvolvimento neurológico adequado aos 12 meses de idade.⁸⁵

Em 2001, Kaneko et al. contribuíram com um relato de casos de SAM com hemorragia pulmonar. O LBA com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante (40 mg/kg) produziu melhora nos índices de oxigenação e permitiu a retirada mais precoce da ventilação mecânica.⁸⁴

Em 2008, Colvero et al. publicaram um estudo de SAM experimental em porcos recém-nascidos, com duração de seis horas, em que a indução de SAM foi realizada com instilação de 4 ml/kg de mecônio a 20% e houve a comparação, utilizando grupo controle, entre duas intervenções, uma com LBA com soro fisiológico e outra com LBA com soro fisiológico seguido de dose complementar de surfactante porcino. Os melhores resultados foram obtidos com o LBA seguido de dose complementar de surfactante, sugerindo que esta

intervenção melhora a oxigenação em curto prazo em um modelo experimental de SAM.⁶⁷

Como se percebe, diversas abordagens com LBA e surfactante foram estudadas em experimentos com animais e em estudos iniciais com recém-nascidos, produzindo resultados que sugerem reversão ou atenuação da doença pulmonar causada pela aspiração do mecônio.³ Resumidamente, o surfactante, quando em *bolus*, tem sido administrado o mais rapidamente possível após o diagnóstico de SAM grave, na dose de 100 – 200 mg/kg, podendo ser repetido até quatro vezes em intervalos de 6 a 12 horas.⁶ Já o LBA com surfactante diluído tem sido empregado em volumes de 10 a 20 ml/kg, com concentrações de surfactante entre 5 e 10 mg/ml, dentro das primeiras seis horas de vida.^{16,18,87}

A maior parte dos trabalhos referiu a necessidade de doses elevadas de surfactante, possivelmente devido à inativação do surfactante exógeno pelo mecônio e à distribuição não homogênea do mesmo surfactante dentro da via aérea.¹⁶ Restou claro, porém, a inexistência de uniformidade e consistência entre os resultados dos diversos estudos.

Os estudos experimentais e clínicos realizados até o momento sugerem que o LBA com surfactante diluído é melhor que (a) não realizar LBA, (b) realizar LBA somente com soro fisiológico ou (c) utilizar dose isolada de surfactante. Todos os métodos de LBA parecem ser eficazes em remover mecônio da via aérea.⁸¹

A intervenção com LBA e surfactante diluído, seguido de uma dose complementar de surfactante, mostrou bons resultados em uma pesquisa efetivada em recém-nascidos, mas não foi testada em modelos experimentais com animais.⁸⁴ Meister et al., após estudar o acometimento não-homogêneo e a distribuição do surfactante administrado em *bolus* ou através de LBA, considerou o lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante, a abordagem mais promissora no tratamento da SAM, sugerindo também que a técnica deveria ser empregada o mais precocemente possível após o diagnóstico da doença.⁶⁴ O período após o diagnóstico da SAM em que a efetiva aplicação deste procedimento terapêutico ainda seria útil é desconhecido, lembrando que muitos recém-nascidos são transferidos de hospitais de periferia para hospitais de referência, demandando tempo até uma efetiva abordagem terapêutica.

1.7 PROGNÓSTICO

Os últimos 40 anos testemunharam uma diminuição na mortalidade por SAM. Em países desenvolvidos, taxas de mortalidade de até 30%, encontradas há mais de 30 anos atrás, foram reduzidas para pouco mais de 5 % na década de 90, mantendo-se ao redor deste número na década atual.^{5,8} Essa melhora nos resultados deve-se a modificações significativas nos cuidados perinatais

(evitando-se a pós-maturidade e tendo uma abordagem obstétrica mais agressiva nos casos de sofrimento fetal).¹²

O desenvolvimento de HPPRN é o fator mais indicativo de prognóstico ruim e a morbidade decorrente da SAM tem relação direta com a intensidade da asfixia perinatal e de suas repercussões pulmonares, renais e neurológicas.^{6,63} A morbidade respiratória específica pode ser significativa, lembrando que a reabsorção completa do mecônio depositado dentro do pulmão pode levar meses.⁶³ Dos neonatos que apresentaram SAM grave e que exigiu ventilação mecânica, muitos apresentarão broncoespasmo e modificações da resistência e complacência pulmonares, sem que se saiba, no momento, o percentual de persistência destes achados na vida adulta.⁴²

1.8 MODELO EXPERIMENTAL DE ASPIRAÇÃO DE MECÔNIO EM PORCOS

Modelos experimentais de SAM foram criados com a utilização de diferentes animais. Os modelos que utilizam porcos são os mais frequentemente descritos. A SAM experimental induzida em porcos é muito semelhante à que ocorre em humanos no que se refere a aspectos fisiopatológicos e histológicos, incluindo-se aí alterações prolongadas nas trocas gasosas, piora da mecânica pulmonar, presença de edema hemorrágico e restos proteicos.^{17,81} Deve ser lembrado, contudo, que os modelos animais

podem não reproduzir a evolução completa da SAM em humanos.¹⁷ Frequentemente, os recém-nascidos humanos apresentaram sofrimento intrauterino e inalaram mecônio para dentro de um pulmão preenchido com líquido, situações não exibidas em modelos experimentais.⁸¹ Adicionalmente, a SAM induzida em animais provoca o desenvolvimento de hipertensão pulmonar, porém sem a labilidade usualmente presente em humanos afetados pela doença.⁸¹

O peso de nascimento médio dos porcos recém-nascidos situa-se em torno de 1,5 kg e os procedimentos invasivos são realizados com técnicas semelhantes às que se empregam em recém-nascidos humanos. A maioria dos experimentos tem empregado porcos com algumas semanas de vida, havendo poucos estudos que utilizaram porcos recém-nascidos para avaliar o tipo e a extensão da lesão pulmonar causada pelo mecônio.^{17,20,54,67}

A temperatura retal é mantida entre 38° – 39° C, através do uso de uma fonte de calor radiante, e o aporte hídrico é realizado com soro glicosado a 5%, infundido na velocidade de 6 ml/kg/h ou 80 ml/kg/dia.^{17,59} Antibióticos (ampicilina e gentamicina) podem ser utilizados.¹⁷

O pentobarbital (15-30 mg/kg/dose IP), a cetamina (2-40 mg/kg/dose IM ou IV), a morfina (0,1 mg/kg/dose IV), o midazolam (0,2 mg/kg/dose IV) e o fentanil (5 µg/kg/dose IV) são as medicações mais empregadas para a obtenção de sedação e analgesia. Os bloqueadores musculares mais utilizados são o pancurônio (0,1 mg/kg/dose IV) ou o vecuronium (0,2 mg/kg/dose IV).

O acesso à via aérea é realizado por entubação traqueal, utilizando-se tubo endotraqueal número 3.0, ou através de traqueostomia com tubo 3,5.^{65,67,88}

Os acessos venoso e arterial são estabelecidos através da canulação dos vasos umbilicais em porcos recém-nascidos, utilizando-se a mesma técnica de cateterização empregada em recém-nascidos humanos, com cateteres 3,5 *French* arterial e 5 *French* venoso.^{17,67,88} Em animais maiores, os acessos podem ser feitos através de veias periféricas ou jugular externa, e artérias femoral ou carótida.^{59,65}

Os parâmetros monitorados durante os procedimentos incluem frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, eletrocardiograma e saturação do sangue arterial.⁶¹

O sangue para controle gasométrico é coletado através de um cateter arterial, antes da instilação do mecônio e 30 a 40 minutos após, para avaliar a efetividade da indução da aspiração.^{65,67} Após o procedimento terapêutico, as gasometrias arteriais são coletadas a partir de 20 minutos até a quinta ou sexta hora.^{65,67} As variáveis mais empregadas, com o intuito de avaliar a resposta aos diversos tratamentos na SAM experimental, incluem a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2),^{66,67} o gradiente alvéolo-arterial ($A-a DO_2 = FiO_2 \times 713 - PaCO_2$), a relação PaO_2 / FiO_2 ,⁵² o índice de oxigenação ($IO = FiO_2 \times \text{pressão média de via aérea} \times 100 / PaO_2$),⁷⁷ e a razão da PO_2 arterial e alveolar (a/APO_2).⁵⁶ Alterações na mecânica pulmonar, tais como volume corrente, pressão média de via aérea e complacência pulmonar também podem ser avaliadas.⁵²

Os parâmetros ventilatórios utilizados variam consideravelmente entre os diferentes estudos. Sugere-se como parâmetros de base um pico de pressão inspiratória (*positive inspiratory pressure* - PIP) de 20 cmH₂O, pressão expiratória (*positive end-expiratory pressure* - PEEP) de 5 cmH₂O, frequência respiratória de 40 movimentos por minuto, tempo inspiratório de 0,4 segundos e fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 1,0.^{65,67,88} Outros estudos iniciam com parâmetros mais baixos (PIP = 12-13 cmH₂O, PEEP = 3 cmH₂O, frequência = 20-25 movimentos por minuto e FiO₂ de 0,9).¹⁷ A manutenção de parâmetros fixos de ventilação mecânica foi sugerida em estudos prévios e eventuais alterações destes parâmetros são baseadas nas gasometrias arteriais para manter a PaO₂ entre 60-70 torr e a PaCO₂ entre 40 e 45 torr.^{18,54,67,81}

A SAM é geralmente induzida com o primeiro mecônio eliminado por recém-nascidos humanos. As amostras são liofilizadas ou filtradas em gaze, congeladas e, em geral, diluídas em soro fisiológico ou água destilada a 20%.^{17,65-67} Entretanto, alguns autores utilizaram mecônio diluído a 10%⁶¹ e a 33%⁵⁹ e em um estudo empregou-se mecônio em uma concentração de 65% para simular o mecônio espesso.²⁰ A dose administrada é de 3 a 10 ml/kg,^{17,56,67} sendo que Dargaville et al. administravam uma dose adicional de mecônio na quantidade de 1 à 2 ml/kg se a saturação não ficasse menor que 92% após a tentativa inicial de indução da SAM.⁸¹

O aspirado traqueal é realizado com uma sonda 8 *French*, até clarear a secreção,⁶⁵ ou utilizando soro fisiológico em alíquotas de 2 ml por três vezes.⁶⁷

O lavado broncoalveolar (LBA), com soro fisiológico puro ou com surfactante diluído, é realizado cerca de 30 a 60 minutos após a indução da SAM,^{18,67} com volumes que variam de 3 a 80 ml/kg,^{63,65,67,73} havendo um estudo em que foi efetivado após 15 minutos.⁶¹ Volumes maiores de LBA são mais efetivos em remover o mecônio da via aérea, particularmente quando este já atingiu regiões mais distais, lembrando que volumes acima de 30 ml/kg não parecem trazer benefício.^{81,87} No que diz respeito à quantidade de fluido administrado por vez, esta varia de 1 a 15 ml/kg,^{63,67,73} sendo que alíquotas maiores parecem ser mais efetivas na lavagem do mecônio depositado distalmente.^{81,89} O volume aspirado pode ser medido e a porção sólida pode ser separada para determinação do percentual de mecônio ou material sólido recuperado.^{67,81} O volume do LBA recuperado foi maior quando utilizaram-se analgésicos opióides e paralisantes musculares.⁶³

Quando o LBA é realizado com surfactante diluído, o fosfolipídio é empregado em uma concentração de 2,5 à 12 mg de fosfolipídio por mililitro de solução fisiológica.⁷³

A administração de dose complementar de surfactante após a realização de LBA apenas com solução salina foi estudada uma vez, em porcos,⁶⁷ mas o emprego de uma dose adicional de surfactante após um LBA com surfactante diluído não foi avaliado em estudos experimentais de SAM.

O LBA para análise citológica e coleta de material para análise bioquímica foi realizado em um estudo que avaliou as alterações inflamatórias na SAM. A coleta aconteceu com 4, 12, 24 e 48 horas após a instilação do

mecônio e 1 ml/kg de soro fisiológico foi instilado e aspirado após três ciclos do respirador, com a manobra sendo repetida três vezes.¹⁷ O material pode ser centrifugado a 150 x g a 4° Celsius por 10 minutos,⁸¹ e o sobrenadante pode ser congelado a -70° Celsius para proceder a análise bioquímica.¹⁷

O sacrifício dos animais é geralmente realizado com injeção de cloreto de potássio ou pentobarbital na dose de 80 mg/kg.^{65,67,81,88}

Nos casos em que análises histopatológicas e bioquímicas são realizadas, o material pode ser coletado a partir da sexta hora após a indução da SAM experimental, visto que já se demonstraram alterações inflamatórias nos pulmões seis horas após a instilação do mecônio.^{19,20} O coração e pulmões são retirados em bloco, a traquéia é preenchida com uma solução de formaldeído e coletam-se amostras dos lobos inferiores de ambos os pulmões. A hematoxilina-eosina é usualmente utilizada como corante, e as descrições envolvem a quantificação do grau de atelectasia (de 0 à 4), infiltrado inflamatório, restos proteicos e celulares e hemorragia intra-alveolar, bem como a presença de mecônio.^{61,67,81}

1.9 REFERÊNCIAS

1. Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute respiratory disorders. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MM, editors. Avery's Neonatology - Pathophysiology and Management of the Newborn. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.553-77.
 2. Miller M, Fanaroff A, Martin R. Respiratory disorders in preterm and term infants. In: Fanaroff A, Martin R, editors. Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2002.p.1025-49.
 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. Liu WF, Harrington T. Delivery room risk factors for meconium aspiration syndrome. Am J Perinatol. 2002;19(7):367-78.
 6. Guinsburg R, Miyoshi MH. Síndrome de aspiração de mecônio. Jornal de Perinatologia - Aparelho Respiratório em Neonatologia. 2001;Parte II:273-90.
-

-
7. 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.
 8. Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics*. 2006;117(5):1712-21.
 9. Diniz EMA, Ceccon MEJR. Síndrome de aspiração meconial. *Pediatricia Moderna*. 2000;36:42-4.
 10. Rossi EM, Philipson EH, Williams TG, Kalhan SC. Meconium aspiration syndrome: intrapartum and neonatal attributes. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(5):1106-10.
 11. 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.
 12. Yoder BE. Predicting meconium aspiration syndrome in the delivery suite. *Pediatrics*. 1997;100:504-5.
 13. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant and surfactant inhibitors in meconium aspiration syndrome. *J Pediatr*. 2001;138(1):113-5.
-

-
14. Harris LL, Stark AR. Meconium aspiration. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editors. Manual of neonatal care. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 383-87.
 15. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 1996;97(1):48-52.
 16. Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics*. 1999;103(5):1014-8.
 17. 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.
 18. Ohama Y, Ogawa Y. Treatment of meconium aspiration syndrome with surfactant lavage in an experimental rabbit model. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28(1):18-23.
 19. Tyler DC, Murphy J, Cheney FW. Mechanical and chemical damage to lung tissue caused by meconium aspiration. *Pediatrics*. 1978;62(4):454-9.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Lista G, Bianchi S, Castoldi F, Fontana P, Caviglioli F. Bronchoalveolar lavage with diluted porcine surfactant in mechanically ventilated term
-

infants with meconium aspiration syndrome. *Clin Drug Investig.* 2006;26(1):13-9.

23. Kattwinkel J. Surfactant lavage for meconium aspiration: a word of caution. *Pediatrics.* 2002;109(6):1167-8.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
-

-
30. Sun B, Curstedt T, Robertson B. Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration. *Acta Paediatr.* 1993;82(2):182-9.
 31. 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 the 17th International Workshop on Surfactant Replacement*; 2002 May; Cagliari, Italy; 2002.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
-

-
- 37.** 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.
- 38.** 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.
- 39.** 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.
- 40.** 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.
- 41.** Stevens TP, Sinkin RA. Surfactant replacement therapy. *Chest.* 2007;131(5):1577-82.
- 42.** Wiswell TE. Advances in the treatment of the meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr Suppl.* 2001;90(436):28-30.
- 43.** 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.
-

-
44. 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.
 45. Gregory GA, Gooding CA, Phibbs RH, Tolley VH. Meconium aspiration in infants: a prospective study. *J Pediatr.* 1974;85:848-52.
 46. 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.
 47. 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.
 48. American Heart Association. 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 13: neonatal resuscitation guidelines. *Circulation.* 2005;112(suppl 24):IV188-195.
 49. Roggensack A, Jefferies A, Farine D. SOGC technical update. Management of meconium at birth. *J Obstet Gynecol Can.* 2009;31(4):353-54.
 50. Halliday HL. Endotracheal intubation at birth for preventing morbidity and mortality in vigorous, meconium-stained infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;CD000500.
-

-
51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
-

-
- 58.** 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.
- 59.** 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.
- 60.** 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.
- 61.** 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.
- 62.** 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.
- 63.** 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.
-

-
- 64.** 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.
- 65.** Paranka MS, Walsh WF, Stancombe BB. Surfactant lavage in a piglet model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res*. 1992;31(6):625-8.
- 66.** 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.
- 67.** 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.
- 68.** 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.
- 69.** 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.
- 70.** Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child*. 1959;97:517-23.
-

-
71. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet*. 1980;55-59.
72. Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate*. 2006;89(4):323-9.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Khammash H, Perlman M, Wojtulewicz J, Dunn M. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics*. 1993;92(1):135-9.
77. 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.
78. 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.

- 79.** Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory Diseases. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial. *Acta Paediatr*. 2005;94(7):896-902.
- 80.** 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.
- 81.** 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.
- 82.** 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.
- 83.** 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.
- 84.** 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.
-

- 85.** 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.
- 86.** 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.
- 87.** Jeng MJ, Soong WJ, Lee YS. Effective lavage of diluted surfactant improves the outcome of meconium aspiration syndrome in newborn piglets. *Pediatr Res*. 2009;66(1):107-12.
- 88.** 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.
- 89.** Dargaville PA, Copnell B, Tingay DG, Gordon MJ, Mills JF, Morley CJ. Refining the method of therapeutic lung lavage in meconium aspiration syndrome. *Neonatology*. 2008;94:160-3.
-

2 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

A SAM é uma causa importante de morbimortalidade no período neonatal. A melhora no manejo obstétrico e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas ocorridos nas últimas décadas contribuíram para uma diminuição desta morbimortalidade, mas seu impacto negativo continua presente nas Unidades de Tratamento Intensivo de Recém Nascidos. Adicionalmente, a SAM também é a principal indicação do uso de ECMO nos casos graves. Uma vez que o mecônio atinge e danifica as vias aéreas inferiores, um tratamento que vise remover o mecônio e restabelecer a função do surfactante inibido pelo mecônio parece promissor. Com o objetivo de diminuir a obstrução mecânica da via aérea causada pelo mecônio e reverter seu efeito inibitório sobre o surfactante, o lavado broncoalveolar e a reposição de surfactante vêm sendo estudados com resultados promissores, evidenciando melhora na oxigenação e redução na indicação de ECMO, dependendo da sua forma de administração. A intervenção com lavado broncoalveolar e

surfactante diluído, seguido de uma dose complementar de surfactante, mostrou bom resultado em uma série de casos de recém-nascidos e não foi avaliada em modelo experimental com animais. O período após o diagnóstico da SAM em que a efetiva aplicação deste procedimento terapêutico ainda seria útil é desconhecido, lembrando que muitos recém-nascidos, principalmente no Brasil, são transferidos de hospitais de periferia para hospitais de referência, demandando tempo até uma efetiva abordagem terapêutica.

A hipótese a ser testada nesse estudo é que a realização de lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguida de uma dose complementar de surfactante, em dois momentos distintos (precoce e tardio) após a indução da SAM, provocaria respostas semelhantes na oxigenação em curto prazo em um modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio. A utilização experimental em recém-nascidos poderia ser realizada no momento mais apropriado, caso se conseguisse demonstrar benefício de uma abordagem sobre a outra.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Comparar o efeito do uso precoce com o efeito do uso tardio do lavado broncoalveolar com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante em um modelo animal de síndrome de aspiração de mecônio.

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

- Comparar os efeitos do uso precoce e tardio do lavado broncoalveolar com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante com um grupo controle em modelo animal de síndrome de aspiração de mecônio.
-

CAPÍTULO II

4 MATERIAL E MÉTODO

Em um estudo com delineamento experimental, utilizaram-se 15 porcos recém-nascidos a termo, com menos de 24 horas de vida. Após sedação com cloridrato de cetamina, na dose de 2 mg/kg, administrada por via intramuscular, os animais foram posicionados em uma mesa cirúrgica, na posição supina. A temperatura axilar foi mantida entre 37° e 38° Celsius com o auxílio de uma fonte de calor radiante. A analgesia foi obtida com administração de citrato de fentanila, na dose de 5 mcg/kg, através de um cateter umbilical venoso 5 *French*. Imediatamente, a pele da região cervical anterior foi infiltrada com cloridrato de lidocaína 2%, sem vasoconstritor, para que se procedesse a traqueostomia (Figuras 1, 2, 3 e 4).



Figura 1 - Anestesia local realizada antes da traqueostomia

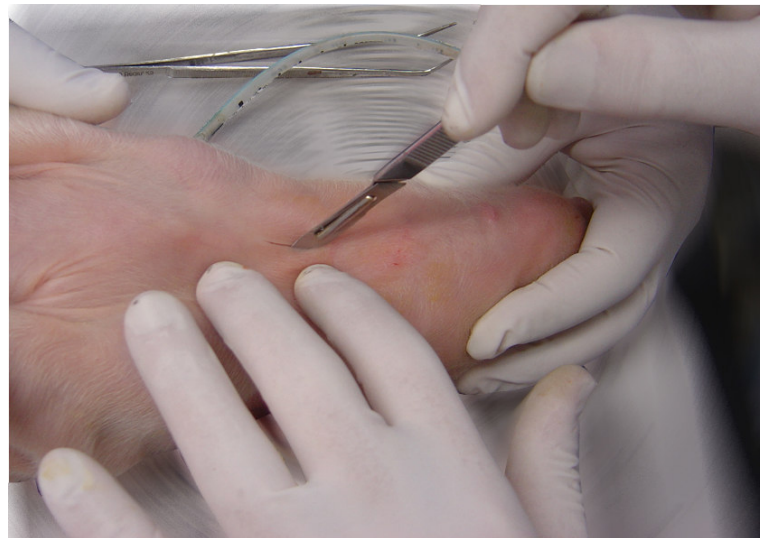


Figura 2 - Incisão da pele

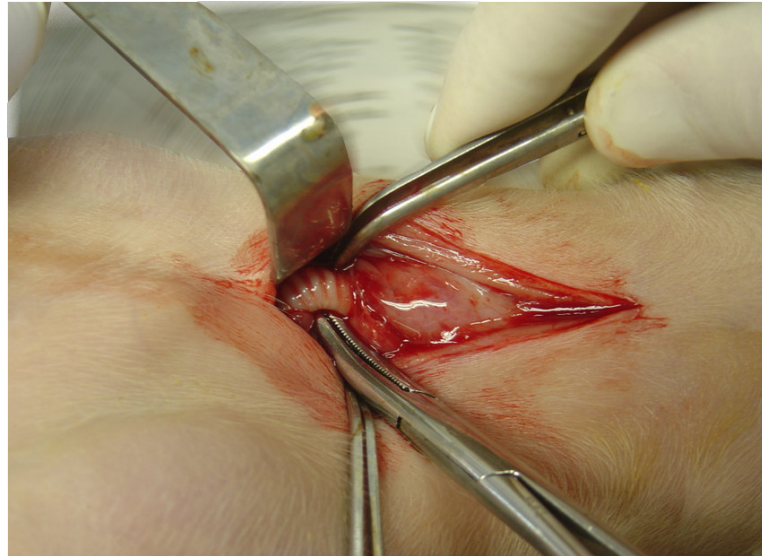


Figura 3 - Dissecção da traquéia



Figura 4 - Incisão do anel traqueal

Empregou-se uma cânula endotraqueal 3,5, introduzida na traquéia cerca de 3,5 a 4,0 cm (Figuras 5 e 6).



Figura 5 - Inserção da cânula traqueal



Figura 6 - Animal traqueostomizado

Com a via aérea devidamente estabelecida, e já com ventilação com pressões positivas, obteve-se a paralisação com a administração de brometo de pancurônio, na dose de 0,1 mg/kg, por via intravenosa. Em seguida, com o animal sedado, analgesiado e paralisado adequadamente, estabeleceu-se um

acesso para obtenção de gasometrias arteriais com a inserção de um cateter arterial umbilical 3,5 *French*. A técnica de inserção foi semelhante à utilizada em recém-nascidos (Figura 7).¹



Figura 7 – Cateteres umbilicais arterial e venoso

O citrato de fentanila e o brometo de pancurônio foram repetidos a cada uma ou duas horas ou quando julgado necessário para manter os animais anestesiados e paralisados. Soro glicosado a 5% foi infundido intermitentemente, em um volume de cerca de 80 ml/kg/dia, através dos cateteres venoso e arterial.² Monitorou-se a frequência cardíaca e a temperatura axilar. Desde pouco antes da aplicação do brometo de pancurônio, os porcos estavam ventilados por um ventilador limitado por pressão, ciclado a tempo (BP 200[®] - Pro-Medico - RJ - Brasil), conforme se observa na figura 8. Coletou-se 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 5 cm H₂O, PIP de

15 cm H₂O, fluxo de 6 l/min, FiO₂ de 1,0 e um tempo inspiratório de 0,4 segundos.

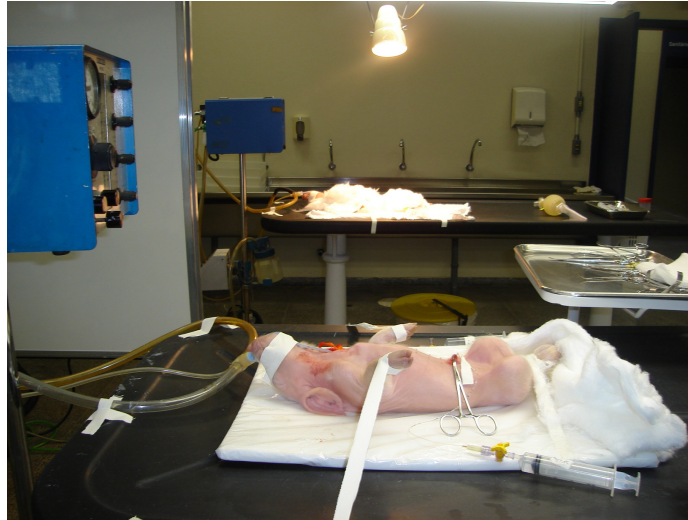


Figura 8 - Animais preparados para o início do estudo

Após a coleta da gasometria basal, infundiu-se mecônio humano, por via endotraqueal, na dose de 5 ml/kg, diluído a 20% com soro fisiológico, em alíquota única, durante 30 segundos, através de uma seringa conectada ao tubo endotraqueal, seguindo-se técnica descrita por Wiswell et al.,³ e como se vê nas figuras 9 e 10.

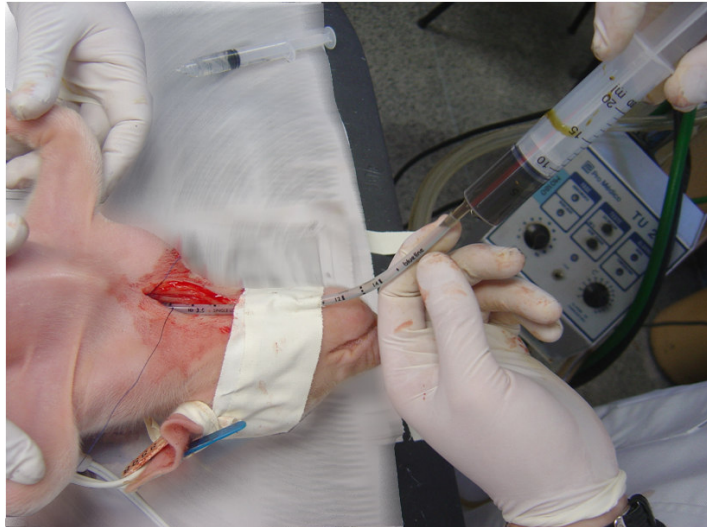


Figura 9 - Instilação do mecônio na traquéia

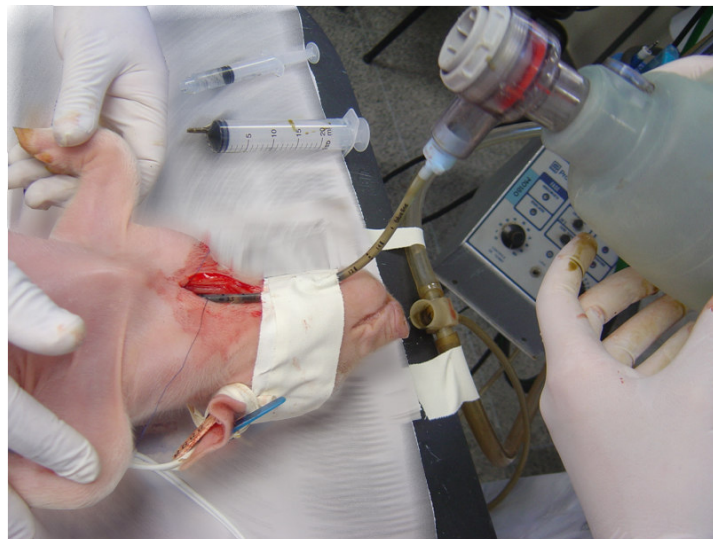


Figura 10 - Ventilação com pressão positiva

Seguindo-se à indução da aspiração de mecônio, os parâmetros ventilatórios foram padronizados com uma frequência respiratória de 40, PEEP de 5 cm H₂O, PIP de 20 cm H₂O, fluxo de 6 l/min, FiO₂ de 1,0 e um tempo inspiratório aproximado de 0,4 segundo, e foram mantidos durante todo o

experimento. Na eventualidade de bradicardia (frequência cardíaca menor de 100 batimentos por minuto) ou gasometria arterial com retenção excessiva de CO₂ (>100 mmHg) o PIP era aumentado transitoriamente em 5 cm H₂O, de forma semelhante ao método utilizado por Dargaville et al.⁴

O mecônio foi obtido da primeira evacuação de recém-nascidos a termo saudáveis, diluído, e mantido sob refrigeração até o seu uso.⁴ Uma segunda gasometria foi coletada 30 minutos após a instilação do mecônio, com o objetivo de confirmar a indução da SAM. Se, nesta gasometria, a PaO₂ foi superior a 100 mmHg, repetiu-se uma dose de 2 ml/kg de mecônio.

Após a indução da aspiração de mecônio, os animais foram randomizados em 3 grupos: Grupo I - controle; Grupo II - LBA com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante (100 mg/kg), realização precoce, logo após a confirmação da indução da SAM e Grupo III – LBA com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante (100 mg/kg), realização tardia, três horas após a confirmação gasométrica da indução da SAM.

Para a realização do lavado broncoalveolar com surfactante (Grupos II e III), diluiu-se surfactante em soro fisiológico a uma concentração de 5 mg/ml. Logo após, procedeu-se o lavado, infundindo um volume de 15 ml/kg através do tubo endotraqueal, em alíquotas de 2 ml, conforme técnica utilizada por Lam et al. (Figura 11).⁵

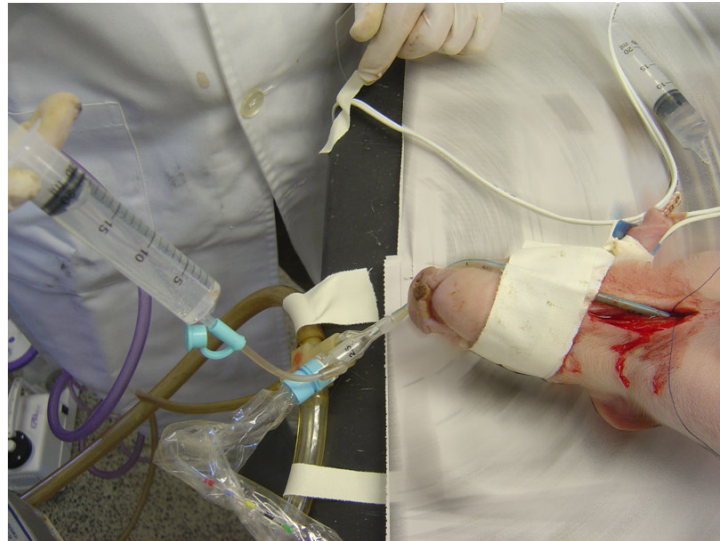


Figura 11 - Administração de surfactante diluído para o lavado broncoalveolar

A aspiração entre as alíquotas do lavado era feita com uma sonda de aspiração traqueal número 6, sob uma pressão negativa de aproximadamente 100 cm H₂O, com um aspirador elétrico (Aspiramax[®] - NS Indústria de Aparelhos Médicos Ltda. - São Paulo - Brasil) com reservatório (Figura 12).

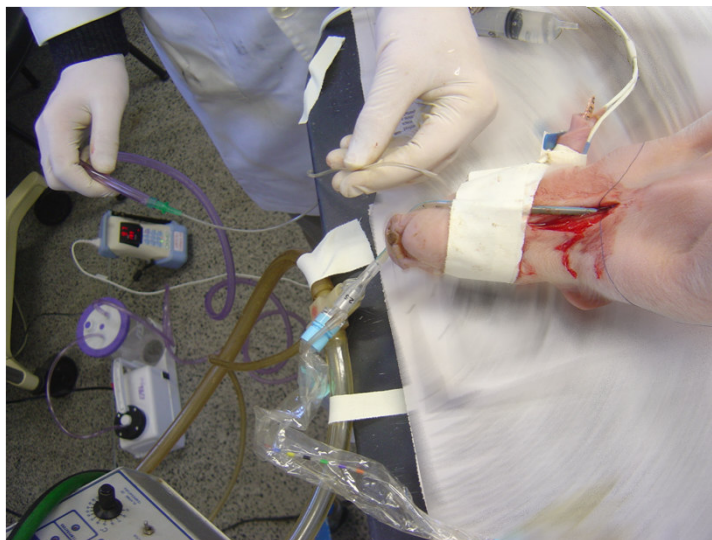


Figura 12 - Aspiração traqueal após lavado broncoalveolar

Repetiu-se o processo de infusão e aspiração até o término do volume previsto, tendo sido medido o volume recuperado. Entre as aspirações, os animais foram ocasionalmente ventilados com balão auto-inflável, caso houvesse bradicardia (menos de 100 batimentos por minuto). Após a realização do LBA, administrou-se surfactante alfa poractante (Curosurf[®] - Farmalab / Chiesi Farmaceutici S.p.A. - Parma - Itália) de origem porcina, na dose de 100 mg/kg, por via endotraqueal, conforme técnica usual em recém-nascidos.⁶

Além das gasometrias arteriais basais e de confirmação da indução da SAM, coletou-se, nos três grupos, material para outras quatro gasometrias arteriais, perfazendo um total de seis exames, em intervalos específicos, de modo a avaliar e comparar a resposta aos diferentes tratamentos, conforme

estabelecido na Tabela 1. Os dados gasométricos analisados foram o pH, a PaO₂, a PaCO₂, e a variação da PaO₂ (Δ PaO₂) entre as gasometrias.

Tabela 1- Tábua de coleta das gasometrias arteriais

Grupo I (controle)	Grupo II (precoce)	Grupo III (tardia)
Após início da VM	Após início da VM	Após início da VM
30 minutos após SAM	30 minutos após SAM	30 minutos após SAM
30 minutos após intervenção no grupo II	30 minutos após LBA+Surf(*)	30 minutos após intervenção no grupo II
3 horas após SAM	3 horas após SAM	3 horas após SAM (**)
3 ½ horas após SAM	3 ½ horas após SAM	30 minutos após LBA+Surf
6 horas após SAM	6 horas após SAM	6 horas após SAM

VM: ventilação mecânica; SAM: síndrome de aspiração de mecônio; LBA: lavado broncoalveolar com surfactante diluído; Surf: dose complementar de surfactante
 (*) intervenção precoce com LBA+Surf realizada logo após a confirmação da SAM pela gasometria anterior
 (**) intervenção tardia com LBA+Surf realizada logo após coleta de sangue para esta gasometria.

Findo o experimento, os animais foram sacrificados com uma injeção intracardíaca de tiopental sódico.

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Habilidades Médicas da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Figura 13).



Figura 13 – Área de trabalho no Laboratório de Habilidades Médicas

4.1 ASPECTOS ESTATÍSTICOS

O estudo foi dimensionado com um tamanho de amostra mínimo para detectar uma melhora de 30% na oxigenação, admitindo um coeficiente de variação no experimento de até 20%, utilização de um teste bilateral com nível de significância de 5%, poder de 80% e cinco avaliações (gasometrias arteriais) em cada animal, além da gasometria basal. Para isso, estimou-se que seriam necessários cinco animais por grupo.

As variáveis foram expressas como média e desvio-padrão. Para verificar-se a existência de diferença entre os grupos nas gasometrias basais (pré-mecônio) e de indução da doença (imediatamente pós-mecônio) utilizou-se

a análise de variância univariada em classificação simples (ANOVA *one-way*), executando-se a ANOVA individualmente em cada gasometria.

Para a comparação entre os tratamentos considerando todo o período de estudo, empregou-se a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, conforme a metodologia de modelos mistos. Para isso, utilizaram-se os cinco tempos de avaliação (gasometrias arteriais a partir da administração do mecônio) e empregou-se a gasometria basal (gasometria pré-mecônio) como co-variável.

Para a identificação de significância dos efeitos, adotou-se um $p < 0,05$ para os efeitos principais de tratamento e de tempo, e um $p < 0,1$ para a interação entre tratamento e tempo. O nível $p < 0,1$ para a interação entre tratamento e tempo justifica-se pois, ao considerar-se um nível de significância de $p < 0,05$ para cada um dos efeitos principais, a interação simples tratamentos x tempo que envolve os dois efeitos deve ser testada com um nível de significância de, no mínimo, $1 - (1 - 0,05)^2 = 1 - (0,95)^2 = 1 - 0,90 = 0,1$.⁷

Os dados da pesquisa foram armazenados em um banco de dados utilizando-se o programa Microsoft Excel[®], versão 2002, para Windows XP. O pacote estatístico empregado foi o SAS Statistical Software[®], versão 9.1.

Na ocorrência de morte de algum animal, este foi excluído da análise e outro animal foi incluído em seu lugar.

|

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, tendo sido empregado o número mínimo necessário de animais, com garantia de que todos estavam adequadamente anestesiados e sedados (Figura 14).

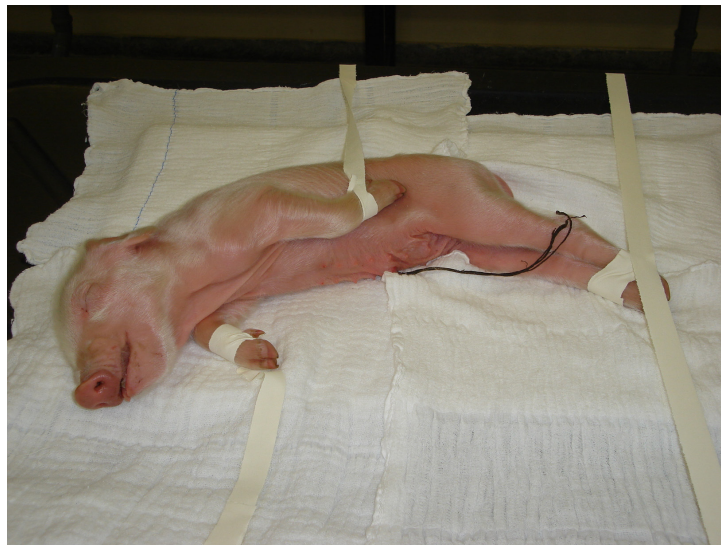


Figura 14 – Animal sedado antes do experimento

4.3 REFERÊNCIAS

1. Pereira MR, Luz JH. Procedimentos comuns em unidades de alto risco. In: Alves Filho N, Corrêa MD, editores. Manual de Perinatologia. 2^a ed. Rio de Janeiro: MedSi Editora Médica e Científica Ltda; 1997. p.986-95.
 2. 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.
 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. 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.
 5. Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics*. 1999; 103 (5): 1014-8.
 6. Fiori HH, Fiori RM. Surfactante: o estado da arte. *Clínica de Perinatologia*. 2001;1(3): 429-41.
 7. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical methods*. 8th ed. Ames: Iowa State University Press;1989.
-

CAPÍTULO III

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Aspiração de Mecônio (SAM) permanece como uma causa de morbimortalidade significativa, apesar da diminuição em sua incidência.^{1,2} A fisiopatologia da SAM caracteriza-se inicialmente por uma obstrução da via aérea seguida de um processo inflamatório complexo e posterior inativação do sistema surfactante.²⁻⁸ Como consequência, podem ocorrer atelectasia pulmonar, pneumotórax e hipertensão pulmonar, sendo que nas formas mais graves da doença, acontece um ciclo vicioso de hipoxemia, hipercapnia, acidose e morte.^{7,9}

Uma forma de tratamento que conseguisse remover o mecônio que danifica as vias aéreas inferiores e, ao mesmo tempo, restabelecesse a função do surfactante inibido pelo mesmo seria promissora.^{2,10} A reposição de surfactante, o lavado broncoalveolar (LBA) e a combinação de ambos vêm sendo estudados com o objetivo de diminuir a obstrução mecânica da via aérea causada pelo mecônio e reverter seu efeito inibitório sobre o surfactante.³

O emprego do surfactante na SAM foi estudado a partir de 1991.¹¹ Estudos controlados, alguns multicêntricos, com duas a quatro doses de surfactante, mostraram tendência a melhora na oxigenação, redução do número de dias em ventilação mecânica, diminuição na indicação de membrana de oxigenação extra-corpórea (ECMO) e segurança no procedimento.¹²⁻¹⁵ Revisões sistemáticas recentes concluíram não ter havido redução da mortalidade com o uso de surfactante na SAM, mas sua utilização poderia

reduzir a gravidade da doença e a ocorrência de insuficiência respiratória grave que levasse à ECMO.^{16,17}

O LBA tem sido testado com o objetivo de remover substâncias potencialmente danosas (mecônio, hemoglobina, neutrófilos, restos proteicos e mediadores inflamatórios) do pulmão de recém-nascidos com SAM, e também com o objetivo de promover distribuição homogênea do surfactante exógeno, eventualmente administrado.¹⁸⁻²⁰

O LBA apenas com soro fisiológico foi avaliado em recém-nascidos e em modelos animais de SAM, com resultados desfavoráveis na maioria dos casos, provavelmente devido à remoção do surfactante endógeno e possível absorção do soro fisiológico pelo alvéolo.²¹ Observou-se, inclusive, que o emprego do LBA em grandes volumes pode produzir uma deficiência aguda de surfactante, o que permite sua utilização para indução experimental de doença da membrana hialina.²²⁻²⁴

O LBA com surfactante diluído foi estudado em modelos animais e em recém-nascidos com SAM, tendo como finalidade a remoção do mecônio e, simultaneamente, a reposição do surfactante eventualmente inativado.^{25,26} Os estudos experimentais foram feitos predominantemente em porcos, mas coelhos e macacos também foram utilizados. Com uma única exceção, os experimentos demonstraram melhora nas gasometrias arteriais, quando o procedimento foi comparado com grupos controle, LBA com soro fisiológico puro e com surfactante em *bolus*.^{19,22,23,27-29} Em recém-nascidos humanos com SAM, estudos pilotos, alguns controlados e multicêntricos, outros apenas com

controles históricos, mostraram uma tendência à melhora na oxigenação, desmame mais precoce da ventilação mecânica e melhora do IO. Nestes estudos, onde o procedimento foi considerado seguro, o surfactante foi utilizado em concentrações de 2,5 a 10 mg/ml, em volumes de 8 a 15 ml/kg de soro fisiológico. Alguns experimentos demonstraram que o LBA com surfactante diluído permite que apenas 15% do surfactante administrado fique no alvéolo. É possível que esta abordagem, apesar de repor surfactante no alvéolo, também remova mecanicamente parte do surfactante endógeno pulmonar, o que faria que a técnica de LBA que envolvesse a administração de uma dose adicional de surfactante tivesse um efeito superior.^{18,20,25,26,30}

O LBA, com soro fisiológico, sem surfactante diluído, mas seguido de uma dose final de surfactante foi estudado poucas vezes em recém-nascidos. Um relato de dois casos e um estudo aberto de 12 recém-nascidos com SAM grave, em que os pacientes receberam 100 mg/kg de surfactante após o LBA, demonstraram melhora gasométrica e radiológica, havendo uma redução significativa da IO ($p < 0,01$) no estudo aberto e boa tolerância ao procedimento.^{31,32} Em animais, há uma publicação recente, em que porcos com SAM receberam LBA com soro fisiológico (15 ml/kg) e uma dose final de surfactante alfa poractante (100 mg/kg) e apresentaram melhor oxigenação em curto prazo, comparativamente a um grupo controle. A técnica de indução da SAM foi semelhante à empregada no presente estudo, e a intervenção com LBA seguido de dose complementar de surfactante foi realizada logo após a indução da SAM.²¹

O LBA com surfactante diluído, seguido de uma dose complementar de surfactante, foi descrito em apenas um relato de caso de SAM em dois recém-nascidos, tendo sido observada melhora na oxigenação e no desmame da ventilação mecânica.³³

A utilização de LBA, com ou sem surfactante diluído, seguido de uma dose complementar de surfactante, teria os seguintes 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; (d) reposição do surfactante retirado nas aspirações; e (e) possível efeito vasodilatador pulmonar do surfactante.^{21,27,32,33}

Como vimos, apesar de apontada como uma abordagem terapêutica promissora, há somente um relato de caso sobre a utilização de LBA com surfactante diluído, seguido de uma dose complementar de surfactante, em recém-nascidos com SAM, e que refere bons resultados, mas desconhecemos estudos experimentais em animais.^{19,33}

O período após o diagnóstico da SAM em que a efetiva aplicação deste procedimento terapêutico ainda poderia ser útil é desconhecido, lembrando que muitos recém-nascidos são transferidos de hospitais de periferia para hospitais de referência, demandando tempo até uma efetiva abordagem terapêutica.

Este trabalho teve por objetivo comparar o efeito na oxigenação e no equilíbrio ácido-básico, de intervenções precoce e tardia com LBA com surfactante diluído seguido de uma dose complementar de surfactante, em um modelo animal de SAM.

MATERIAL E MÉTODO

Utilizaram-se 19 porcos recém-nascidos, de raça híbrida, masculinos, a termo todos com menos de 24 horas de vida. Os animais estavam em posição supina, sobre uma mesa cirúrgica, e tiveram sua temperatura corporal mantida entre 37 e 38 °C com o auxílio de uma fonte de calor radiante. Após a sedação com cloridrato de cetamina, na dose de 2 mg/kg, via IM, passou-se um cateter umbilical venoso 5 *French* através do qual administrou-se citrato de fentanila, na dose de 5 mcg/kg, intermitentemente, para analgesia. Imediatamente, a pele da região cervical anterior foi infiltrada com cloridrato de lidocaína a 2%, sem vasoconstritor, para que se procedesse a traqueostomia com cânula endotraqueal 3,5. Com os animais já ventilados com pressões positivas, obteve-se então a paralisação com brometo de pancurônio, 0,1 mg/kg/dose. Estando o animal sedado, analgesiado e paralisado adequadamente, estabeleceu-se acesso arterial central para a obtenção de gasometrias arteriais através da inserção de um cateter umbilical 3,5 *French*, usando-se técnica semelhante à utilizada em recém-nascidos.³⁴ O citrato de fentanila e o brometo de pancurônio foram repetidos a cada uma ou duas horas, ou quando julgado necessário, para manter os porcos anestesiados e paralisados. Soro glicosado a 5%, foi infundido intermitentemente, num volume de cerca de 80 ml/kg/dia, através dos cateteres venoso e arterial. Foram monitoradas 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 - Rio de Janeiro - Brasil). Após a indução da aspiração de mecônio, os parâmetros ventilatórios foram padronizados com uma frequência respiratória de 40, uma pressão expiratória (*positive end-expiratory pressure* – PEEP) de 5 cmH₂O, um pico de pressão inspiratória (*positive inspiratory pressure* – PIP) de 20 cmH₂O, um fluxo de 6 litros/minuto, uma fração inspirada de O₂ (FiO₂) de 1,0, e um tempo inspiratório de 0,4 segundos, tendo sido mantidos durante todo o experimento. Na eventualidade de bradicardia (frequência cardíaca menor que 100 batimentos) ou gasometria arterial com retenção excessiva de CO₂ (>100 mmHg) o PIP era aumentado transitoriamente em 5 cmH₂O, de forma semelhante ao método utilizado por Dargaville et al.³⁵

Com o animal já em ventilação assistida, era obtida uma gasometria inicial e, posteriormente, administrado mecônio humano, 5 ml/kg, diluído a 20% com soro fisiológico, pela 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.³⁶ O mecônio foi coletado de pelo menos três recém-nascidos a termo saudáveis, e foi então misturado, diluído, e mantido sob refrigeração até o seu uso.⁹ Material para uma nova gasometria foi obtido 30 minutos após a administração do mecônio, para avaliar a efetividade da indução da SAM. Administrou-se uma dose adicional de 2 ml/kg de mecônio nos casos em que a PaO₂ desta segunda gasometria foi superior a 100 mmHg.

Após a indução da aspiração de mecônio, os animais foram randomizados em 3 grupos: Grupo I - controle; Grupo II - LBA com surfactante

diluído seguido de dose complementar de surfactante (100 mg/kg), intervenção precoce (realizada logo após a confirmação gasométrica da indução da SAM); Grupo III - LBA com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante (100 mg/kg), intervenção tardia (realizada três horas após a confirmação gasométrica da indução da SAM).

Para a realização do lavado broncoalveolar com surfactante (Grupos II e III), diluiu-se surfactante alfa poractante (Curosurf[®] - Farmalab/Chiesi Farmaceutici S.p.A. - Parma - Itália), em soro fisiológico a uma concentração de 5 mg/ml. Logo após, procedeu-se o lavado, infundindo um volume de 15 ml/kg através do tubo endotraqueal, em um sistema de aspiração fechado, em alíquotas de 2ml, conforme técnica utilizada por Lam et al.²⁵ A aspiração foi realizada com uma sonda traqueal número 6 após a administração de cada alíquota do soro, sob uma pressão negativa de aproximadamente 100 cmH₂O e o volume recuperado foi medido. O processo foi repetido até o término da quantidade prevista para a lavagem. Na eventualidade de bradicardia (< 100 batimentos por minuto), os animais foram ventilados com um balão auto-inflável, até a estabilização.

Seguindo-se à realização do LBA, foi administrada uma dose complementar de 100 mg/kg do mesmo surfactante alfa poractante, de origem porcina, por via endotraqueal, conforme técnica usual em recém-nascidos.³⁷

Além das gasometrias arteriais basais e de confirmação da indução da SAM, foi coletado sangue, nos três grupos, para novas gasometrias arteriais, em intervalos específicos, conforme descrito na Tabela 1, de modo a avaliar e

comparar a resposta aos diferentes tratamentos. Os dados gasométricos analisados foram o pH, a PaO₂, a PaCO₂, e a variação da PaO₂ (Δ PaO₂) entre as gasometrias.

Tabela 1- Tábua de coleta das gasometrias arteriais

Grupo I (controle)	Grupo II (precoce)	Grupo III (tardia)
Após início da VM	Após início da VM	Após início da VM
30 minutos após SAM	30 minutos após SAM	30 minutos após SAM
30 minutos após intervenção no grupo I	30 minutos após LBA+Surf(*)	30 minutos após intervenção no grupo II
3 horas após SAM	3 horas após SAM	3 horas após SAM (**)
3 ½ horas após SAM	3 ½ horas após SAM	30 minutos após LBA+Surf
6 horas após SAM	6 horas após SAM	6 horas após SAM

VM: ventilação mecânica; SAM: síndrome de aspiração de mecônio; LBA: lavado broncoalveolar com surfactante diluído; Surf: dose complementar de surfactante
 (*) intervenção precoce com LBA+Surf realizada logo após a confirmação da SAM pela gasometria anterior
 (**) intervenção tardia com LBA+Surf realizada logo após coleta de sangue para esta gasometria.

O experimento foi realizado no Laboratório de Habilidades Médicas da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e, logo após seu término, procedeu-se o sacrifício dos animais com injeção intracardíaca de tiopental sódico.

Utilizou-se a quantidade mínima de animais, todos devidamente anestesiados e sedados, sendo o protocolo de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Análise Estatística

Para detectar uma melhora de 30% na oxigenação, com um α de 0,05 e um poder ($1-\beta$) de 0,8, estimou-se um número mínimo de cinco animais em cada grupo. As variáveis foram expressas como média e desvio-padrão. A verificação da existência de diferença entre os grupos nas gasometrias basais (pré-mecônio) e de indução da doença (imediatamente pós-mecônio) foi realizada com a análise de variância (ANOVA) univariada em classificação simples.

Para a comparação entre os três grupos, considerando todo o período de estudo, empregou-se a ANOVA para medidas repetidas, conforme a metodologia de modelos mistos. Utilizaram-se os cinco tempos de avaliação (gasometrias arteriais a partir da administração do mecônio) e empregou-se a medida da gasometria basal (gasometria pré-mecônio) como co-variável. Adotou-se um $p < 0,05$ para os efeitos principais de tratamento e de tempo, e um $p < 0,1$ para a interação entre tratamento e tempo, conforme recomendado.³⁸ O pacote estatístico empregado foi o SAS Statistical Software[®], versão 9.1.

Na ocorrência de morte de algum animal durante o experimento, este foi excluído da análise e outro animal foi incluído.

RESULTADOS

Dados Gerais

Foram estudados 19 porcos recém-nascidos, sendo que foram excluídos da análise quatro animais por terem evoluído para o óbito após a randomização, dois que faziam parte do grupo controle e dois que faziam parte do grupo de intervenção tardia. Permaneceram no estudo 15 animais, divididos em numeros iguais em cada um dos três grupos. Todos os animais tinham até 24 horas de vida no momento do procedimento. Os pesos médios nos três grupos foram de 1700 ± 348 gramas no grupo I, 1560 ± 336 gramas no grupo II e 1420 ± 349 gramas no grupo III, sem que houvesse diferença significativa de peso entre os grupos ($p=0,462$). Tampouco existiram diferenças significativas entre as variáveis gasométricas basais (pré-mecônio) de PaO_2 , PaCO_2 e pH (Tabela 2).

Os dados gasométricos antes e logo após a instilação de mecônio na traquéia são mostrados na Tabela 2. Registrou-se uma piora significativa na oxigenação de todos os 15 animais após a instilação, com queda da PaO_2 de $364 \pm 73,8$ para $54 \pm 12,1$ mmHg ($p<0,001$). Levando-se em conta os dados gasométricos, não se observou diferença na gravidade da SAM provocada nos três grupos.

Tabela 2 - Características gasométricas antes e 30 minutos após a indução da síndrome de aspiração de mecônio

	Grupo I (n=5) Controle	Grupo II (n=5) LBA + Surf precoce	Grupo III (n=5) LBA + Surf tardio	p
PaO ₂ pré-mecônio*	353,0±29,6	401,2±49,7	337,8 ±113,9	0,394
PaO ₂ pós-mecônio*	59,8±12,7	52,6±13,3	49,7±10,3	0,429
pH pré-mecônio*	7,47±0,14	7,54±0,11	7,53±0,06	0,556
pH pós-mecônio*	7,18±0,21	7,20±0,15	7,15±0,10	0,859
PaCO ₂ pré-mecônio*	34,7±10,5	23,4±9,5	28,4±9,2	0,224
PaCO ₂ pós-mecônio*	80,2±40,1	60,0±25,1	77,3±16,0	0,508

LBA = lavado broncoalveolar com surfactante diluído; Surf = surfactante; PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio em mmHg; PaCO₂ = pressão parcial arterial de dióxido de carbono em mmHg

* Média ± desvio-padrão em mmHg.

Resultados das gasometrias arteriais durante o tempo do estudo

Pressão parcial de oxigênio arterial (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. Verificou-se efeito significativo para o tempo (p=0,003) e para a interação entre tempo e tratamento (p=0,098), na evolução das medidas de PaO₂, indicando que as diferenças entre os tratamentos

dependem do tempo considerado, o que pode ser visto na figura 1, pelo não paralelismo dos perfis. Assim, a diferença das medidas ao longo do tempo não pode ser considerada aleatória, sendo, portanto, efeito da interação entre tempo e tratamento, indicando performances diferenciadas dos tratamentos ao longo do tempo, bem como magnitude de diferenças entre tratamentos que se diferenciam com o passar do tempo.

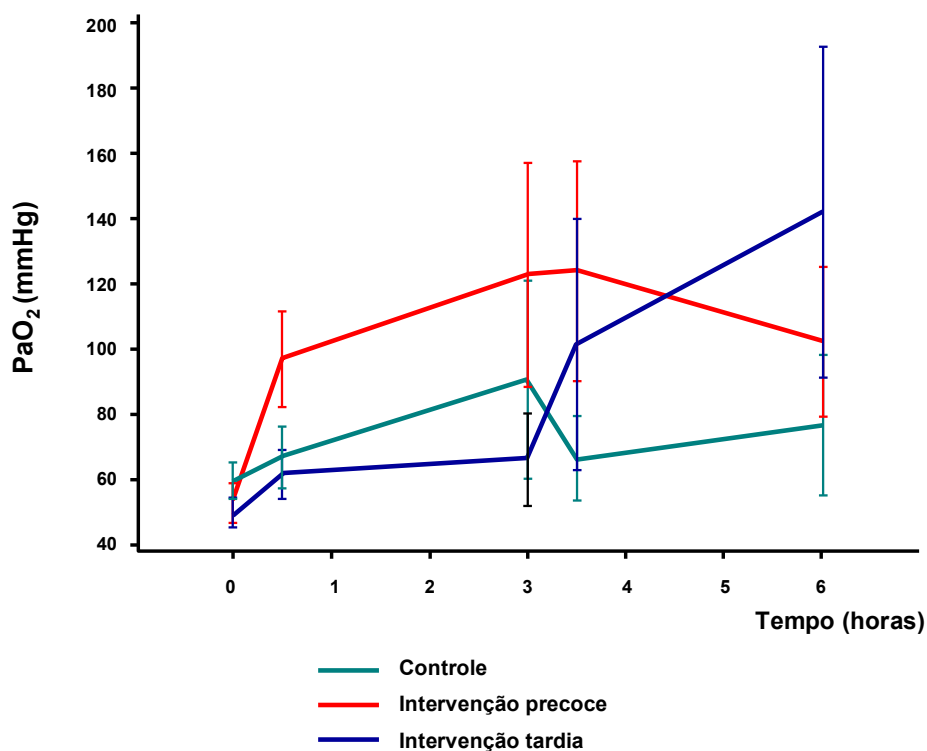


Figura 1 - Evolução das médias da PaO₂ durante o estudo nos diferentes grupos. Gasometria 0 h: após indução da SAM nos três grupos; gasometria ½ h: 30 minutos após procedimento terapêutico no grupo de intervenção precoce; gasometria 3 h: imediatamente antes do procedimento terapêutico no grupo da intervenção tardia; gasometria 3½ h: 30 minutos após o procedimento terapêutico no grupo de intervenção tardia; gasometria 6 h: fim do experimento.

Tendo em vista a presença da interação previamente citada, fazendo o estudo do tempo dentro dos tratamentos e considerando o grupo controle também como uma forma de tratamento, verificou-se que a resposta ao longo do tempo do estudo (modificações nas medidas de PaO₂), dentro de cada um dos grupos, não apresentou modificação significativa no grupo controle (p=0,450), mas apresentou modificação com significância estatística tanto no grupo da intervenção precoce (p=0,002), quanto no grupo da intervenção tardia (p=0,063).

A tabela 3 mostra que, no grupo que recebeu a intervenção precoce (grupo II) houve um acréscimo significativo na PaO₂ (Δ PaO₂) em relação à gasometria pós-indução da SAM, até três horas e meia após o tratamento, retornando a níveis médios que não mais se diferenciavam dos níveis iniciais ao fim das seis horas do estudo. Já no grupo da intervenção tardia (grupo III), o nível médio das PaO₂ com seis horas de experimentos e três horas de tratamento, foi significativamente superior àquele obtido na gasometria pós indução da SAM.

Não houve diferença significativa (p=0,658) entre os valores médios de PaO₂ nas gasometrias imediatamente antes da intervenção precoce (52,6±13,33 mmHg) e imediatamente antes da intervenção tardia (66±32,27 mmHg), assim como não se encontrou significância estatística para as diferenças das médias das PaO₂ imediatamente pós-tratamento, obtidas 30 minutos após o procedimento terapêutico – intervenção precoce: 96,80±33,07 mmHg e intervenção tardia: 101,40±86,74 mmHg (p=0,894) e tampouco para as diferenças das médias das PaO₂ obtidas três horas após cada um dos tratamentos – intervenção precoce: 122,80±76,79 mmHg e intervenção tardia: 142,20±113,71 mmHg (p= 0,672).

Tabela 3 - Médias e variação da pressão parcial arterial de oxigênio nos três grupos

Intervenção	Gasometria	Variável		
		PaO ₂ (média ± DP)	ΔPaO ₂ (média ± EP) *	p
Controle (Grupo I)	pós-mecônio (1)	59,80 ± 12,68		
	½ hora pós- mecônio (2)	66,80 ± 21,12	7,00 ± 8,34	0,418
	3 horas pós- mecônio (3)	90,60 ± 68,12	30,8 ± 23,67	0,219
	3 ½ horas pós-mecônio (4)	66,4 ± 28,82	6,60 ± 29,56	0,827
	6 horas pós- mecônio (5)	76,60 ± 48,04	16,80 ± 35,16	0,641
Precoce (Grupo II)	pós-mecônio (1)	52,60 ± 13,33		
	½ hora pós- tratamento (2)	96,80 ± 33,07	44,20 ± 8,34	<0,001
	3 horas pós- tratamento (3)	122,80 ± 76,79	70,20 ± 23,67	0,013
	3 ½ horas pós- tratamento (4)	124 ± 75,58	71,40 ± 29,56	0,031
	6 horas pós- tratamento (5)	102,20 ± 51,44	49,60 ± 35,16	0,184
Tardia (Grupo III)	pós-mecônio (1)	49,72 ± 10,29		
	½ hora pós- mecônio (2)	61,6 ± 16,56	11,88 ± 8,34	0,180
	3 horas pós mecônio (3)	66 ± 32,27	16,28 ± 23,67	0,506
	½ hora pós- tratamento (4)	101,4 ± 86,74	51,68 ± 29,56	0,104
	3 horas pós- tratamento (5)	142,20 ± 113,71	92,48 ± 35,16	0,022

PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio; ΔPaO₂ = variação da pressão parcial arterial de oxigênio; DP = desvio padrão; EP = erro padrão; * ΔPaO₂ calculada em relação à gasometria (1), imediatamente após a indução da doença.

Pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂)

A evolução das medidas de PaCO₂ durante o tempo de estudo é mostrada na figura 2. A análise dos dados evidenciou diferença para a variável PaCO₂ entre os três grupos ($p=0,042$), indicando que as medidas repetidas de PaCO₂, em média, diferem de maneira significativa entre os três grupos (controle, intervenção precoce, intervenção tardia). A média de PaCO₂ do grupo controle ($92,22\pm 46,54$ mmHg) difere significativamente ($p=0,013$) da do grupo de intervenção precoce ($48,56\pm 27,28$ mmHg), o que não aconteceu quando se compararam as mesmas médias do grupo controle com a do grupo de intervenção tardia ($65,56\pm 25,69$ mmHg) onde $p=0,083$. Tampouco registrou-se diferença relevante entre as médias de PaCO₂ dos grupos de intervenção ($p=0,273$). Não foi observado efeito significativo do tempo ($p=0,289$) e da interação dos tratamentos com o tempo ($p=0,240$) sobre as medidas de PaCO₂.

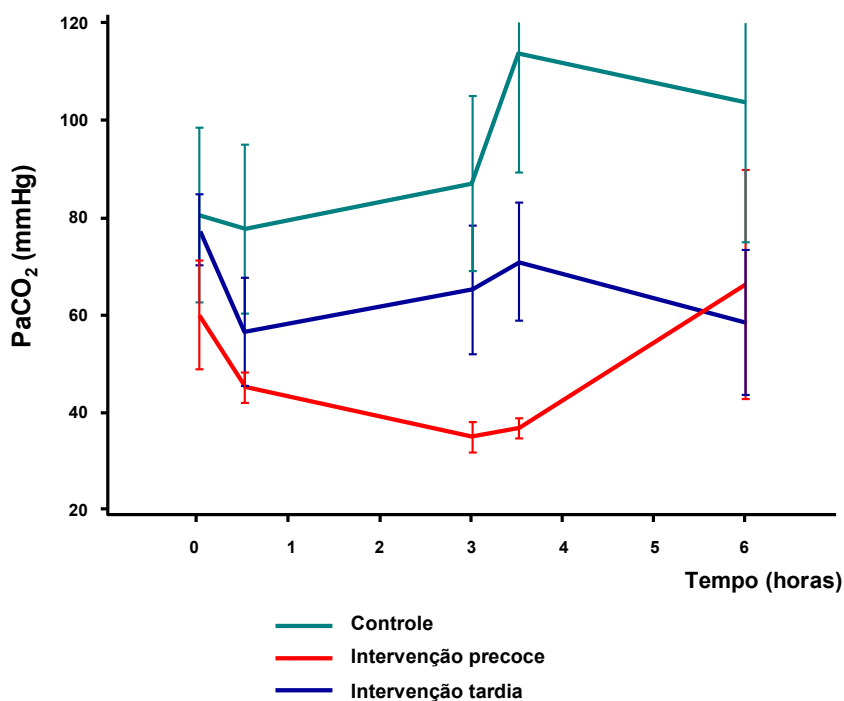


Figura 2 - Evolução das médias da PaCO₂ durante o estudo nos diferentes grupos. Gasometria 0 h: após indução da SAM nos três grupos; gasometria ½ h: 30 minutos após procedimento terapêutico no grupo de intervenção precoce; gasometria 3 h: imediatamente antes do procedimento terapêutico no grupo da intervenção tardia; gasometria 3½ h: 30 minutos após o procedimento terapêutico no grupo de intervenção tardia; gasometria 6 h: fim do experimento.

pH

Verificou-se efeito significativo da interação entre tratamento e tempo ($p=0,077$), indicando que as diferenças das medidas de pH entre os três grupos estudados dependem do tempo considerado, como pode ser observado na figura 3, pelo não paralelismo dos perfis.

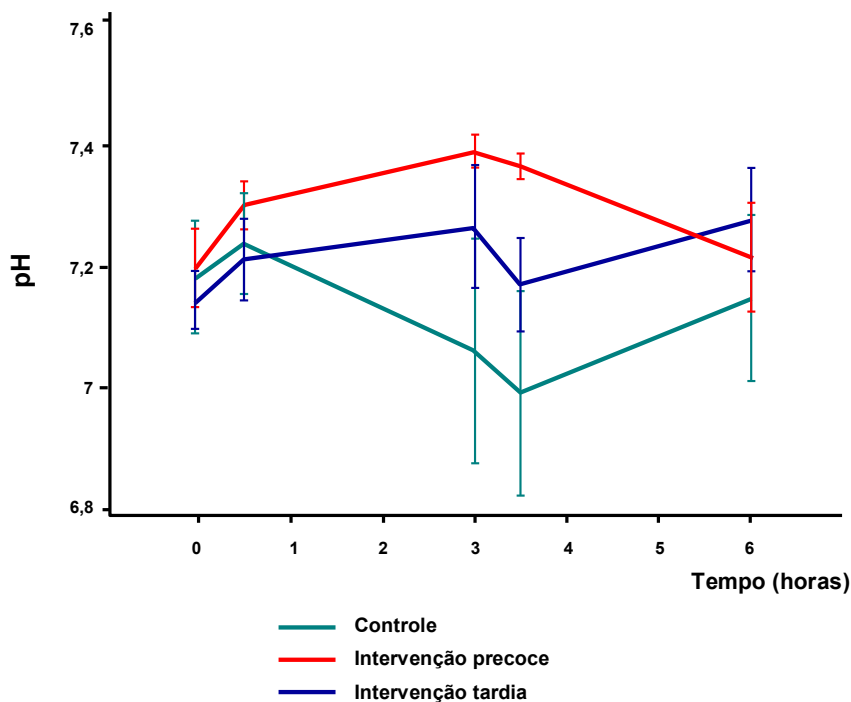


Figura 3 - Evolução das médias do pH durante o estudo nos diferentes grupos. Gasometria 0 h: após indução da SAM nos três grupos; gasometria ½ h: 30 minutos após procedimento terapêutico no grupo de intervenção precoce; gasometria 3 h: imediatamente antes do procedimento terapêutico no grupo da intervenção tardia; gasometria 3½ h: 30 minutos após o procedimento terapêutico no grupo de intervenção tardia; gasometria 6 h: fim do experimento.

Análise do Volume Recuperado na Aspiração

A quantidade média de volume de mecônio diluído administrado no grupo controle (Grupo I), foi de $5,4 \pm 0,9$ ml. No grupo da administração precoce do LBA com surfactante diluído seguido de dose adicional de surfactante (Grupo II), o volume médio foi de $5,9 \pm 1,2$ ml, enquanto que no grupo da administração tardia do LBA com surfactante diluído seguido de dose adicional de surfactante

(Grupo III), foi de $7,1 \pm 1,8$ ml. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p= 0,160$).

Do volume utilizado para a realização do LBA, recuperou-se, através da aspiração traqueal, 40,4% do mesmo nos animais do Grupo II e 46,6% nos animais do Grupo III, não se registrando assim diferença significativa ($p=0,568$).

Hemorragia foi detectada após a centrifugação do aspirado traqueal em somente um dos 15 porcos (6,6%), pertencente ao grupo III (intervenção tardia).

DISCUSSÃO

O presente estudo sugere que o LBA com surfactante diluído, seguido de uma dose complementar de surfactante, realizado tardiamente, produz os mesmos resultados observados na aplicação imediata da mesma modalidade terapêutica, logo após a indução da doença, em modelo experimental de SAM. Além disso, confirmou a ocorrência de uma melhora na oxigenação em curto prazo, obtida com a intervenção em estudo.³⁹

A inibição do surfactante pelo mecônio constitui-se em um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SAM e tem sido extensamente estudada.²⁵⁻²⁷ Estratégias de tratamento que envolvam a remoção mecânica do mecônio através de LBA e a reposição de surfactante vem sendo estudadas e podem apresentar bons resultados.

Neste experimento, a modificação nas medidas de PaO₂ ao longo do período de estudo mostrou-se significativa nos dois grupos de animais tratados, o que não aconteceu nos animais do grupo controle, sugerindo mudança importante da PaO₂ em função da intervenção, precoce ou tardia. O efeito de melhora na oxigenação está provavelmente relacionado à remoção mecânica do mecônio através do LBA e ao restabelecimento da função surfactante através da dose complementar de surfactante após o LBA.

A análise da variação da PaO₂ (Δ PaO₂) também demonstrou que, no grupo da intervenção precoce, esta se acentuava até três horas e meia após o tratamento, com as médias de PaO₂ retornando, ao fim do estudo, a níveis médios que não eram mais diferentes daqueles do início do experimento. Esta

diminuição do efeito após algumas horas poderia também ser observada nos animais que receberam a intervenção tardia, caso o experimento se prolongasse, provavelmente significando inativação do surfactante instilado e a necessidade de nova intervenção. A dose final de surfactante alfa poractante empregada foi de 100 mg/kg e este surfactante pode ser administrado em doses maiores, de 200 mg/kg ou mais. É possível especular pois, que doses mais elevadas do que as utilizadas neste estudo manteriam o efeito sobre a oxigenação por tempo mais prolongado.

A figura 1 mostra que a inclinação (*"slopes"*) das curvas após os tratamentos é semelhante nos dois grupos de intervenção, e isto é confirmado pela ausência de diferença significativa entre os valores médios de PaO₂ imediatamente antes das intervenções, assim como pela semelhança entre os valores médios das PaO₂ obtidas imediatamente após cada uma das intervenções. Ao final das seis horas do experimento, o que correspondia a três horas após a intervenção tardia nos animais do Grupo III, estes apresentavam PaO₂ similares aquelas encontradas com três horas de evolução nos porcos do grupo da intervenção precoce. Resumidamente, o efeito na oxigenação obtido com o LBA com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante, aplicado três horas após a indução da SAM foi semelhante aquele observado com a aplicação imediatamente após a instilação do mecônio nas vias aéreas. Sabe-se que, em ratos, o pico da lesão pulmonar ocorre somente 16 horas após a indução da SAM e, mesmo que com intervenção diferente da empregada no presente estudo, outro experimento em modelo animal

demonstrou que a administração de surfactante isolado, imediatamente após a indução da SAM ou três horas após a mesma, produziu melhoras similares na oxigenação.^{40,41} Também a realização de LBA seguido de dose complementar de surfactante em dois recém-nascidos com SAM, um com três e outro com sete horas de vida, resultou em melhora gasométrica semelhante.³¹ Estes achados sugerem que, em um período de no mínimo três horas após a instalação da SAM, intervenções que busquem remover mecônio e reverter a inativação do surfactante causada pelo mesmo poderão ser empregadas com sucesso.

Quanto aos outros parâmetros gasométricos avaliados, a evolução das medidas de PaCO₂ e do pH nos três grupos estudados não contradizem os resultados encontrados na análise da PaO₂. As diferenças entre as médias de PCO₂ dos grupos controle e intervenção precoce são significantes, mas as diferenças entre as médias de PCO₂ dos grupos controle e intervenção tardia não apresentaram significância (p=0,083). Este último resultado poderia ser explicado pelo fato dos animais do grupo da intervenção tardia terem sido submetidos à mesma somente três horas após a indução da SAM, sendo compreensível que evoluíssem de forma similar aos animais do grupo controle até este momento.

Uma complicação descrita nos pacientes submetidos a LBA é a presença de aspirados traqueais sanguinolentos. O volume recuperado no LBA frequentemente tem aspecto meconial e com graus variados de hemorragia.¹⁸ No presente estudo, a hemorragia foi identificada em somente uma ocasião,

após a centrifugação de material aspirado da traquéia. Também o volume médio recuperado na aspiração foi semelhante ao relatado por outros autores.^{20,26}

Os estudos sobre novas metodologias terapêuticas devem, sempre que possível, acontecer em animais, precedendo os testes em humanos. Deve-se buscar a maior uniformidade entre os diversos modelos de SAM em animais e, por isso, empregamos metodologia semelhante às descritas por outros autores, e igual à já utilizada em experimentos em nosso meio.²¹ Na busca da uniformidade do modelo, nossos animais eram da mesma raça, todos do sexo masculino, e nascidos de parto não induzido. Ressalte-se que vários experimentos sobre a SAM realizados em porcos e ratos, foram executados com exemplares adultos, diferentemente deste estudo, feito com animais recém-nascidos, o que pode dificultar a comparação dos resultados. O mecônio não foi liofilizado, de modo a reproduzir mais fielmente as condições clínicas em humanos. A liofilização, empregada por muitos pesquisadores, teria como benefício uma maior uniformidade do mecônio administrado e, para tentar diminuir a variabilidade decorrente da não utilização desse processo, empregamos uma mistura (*"pool"*) de mecônio.

A SAM no modelo animal decorre da instilação artificial e controlada de mecônio humano na via aérea de sujeitos não asfixiados, ao contrário da doença em bebês, onde a aspiração de mecônio pode ocorrer antes do nascimento, e associada à graus diversos de asfixia, hipertensão pulmonar ou infecção perinatal.^{36,42} Assim, apesar de várias semelhanças entre os achados

histológicos e aspectos fisiopatológicos da SAM induzida experimentalmente em modelos animais e aqueles observados em neonatos humanos, algumas características da patologia são inerentes ao processo em humanos, e podem não estar representadas em modelos animais.³⁶ Isto certamente deve ser levado em consideração na interpretação dos resultados.

A ventilação mecânica foi mantida com parâmetros fixos ao longo do período do estudo, em animais sedados e paralisados, de maneira a não acrescentar outra variável e assim permitir que as gasometrias arteriais demonstrassem com mais precisão a evolução da doença e/ou das intervenções realizadas. Sabe-se, no entanto, que em recém-nascidos com SAM, os critérios de indicação de ventilação mecânica e dos seus parâmetros variam de acordo com a gravidade da lesão pulmonar. Assim, aqui também reside uma potencial limitação do presente estudo, uma vez que os parâmetros de ventilação mecânica foram fixados, o que pode limitar a transposição de conclusões para a prática clínica diária.

Não se procedeu a análise histológica dos pulmões dos animais estudados, pois estudo prévio, com o mesmo modelo e com intervenções semelhantes, feito em nossa instituição, não acrescentou dados relevantes.²¹

No presente estudo não foram avaliadas variáveis de mecânica pulmonar, lembrando que alguns estudos com LBA e surfactante diluído (mas sem dose final de surfactante) evidenciaram, além de uma melhora na oxigenação, também uma melhora na complacência pulmonar após o procedimento.^{28,29}

Uma limitação frequentemente encontrada nos estudos experimentais reside nos períodos curtos de observação. Como vimos com os animais que receberam a intervenção precoce, a melhora na oxigenação obtida com o LBA com surfactante diluído seguido de uma dose complementar de surfactante parece ser transitória, tendo atingido seu pico máximo com três horas após o tratamento, não sendo mais tão evidente ao fim do experimento. É possível que isso viesse a acontecer também com a melhora na oxigenação documentada no grupo que recebeu a intervenção tardia, sugerindo que novos estudos com períodos de observação mais longos devam ser efetivados.

A SAM é uma doença geralmente grave, com fisiopatologia complexa envolvendo mecanismos obstrutivos, inflamatórios e de alteração das propriedades do surfactante, e que ainda não tem uma abordagem terapêutica ideal determinada.⁶ Por isso, novos tratamentos das formas graves vêm sendo investigados. O presente estudo permite concluir que a melhora gasométrica de curto prazo, obtida com a intervenção precoce com LBA com surfactante diluído, seguido de uma dose complementar de surfactante, pode ser obtida quando a mesma intervenção é realizada mais tardiamente, com três horas após a indução da SAM. Isto sugere que, na eventualidade do presente método terapêutico vir a ser empregado correntemente em humanos, a demora na estabilização e na possível transferência do paciente de um hospital para outro não acarretaria prejuízos significativos nos resultados a serem obtidos com a intervenção. Além disso, o efeito da realização precoce do LBA com surfactante diluído seguido de uma dose complementar de surfactante, desapareceu após

seis horas da intervenção, sugerindo a necessidade de re-intervenções. Estas re-intervenções poderiam ser efetuadas com LBA com surfactante diluído seguido de dose complementar de surfactante ou apenas com doses isoladas de surfactante, o que deve ser estudado futuramente. Por último, a segurança do LBA com surfactante também deve ser avaliada em novos estudos experimentais e clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute respiratory disorders. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MM, editors. Avery's Neonatology - Pathophysiology and Management of the Newborn. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.553-77.
 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. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr Clin North Am.* 1998; 45(3): 511-29.
 10. 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.
 11. 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.
 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. Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory Diseases. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial. *Acta Paediatr.* 2005;94(7):896-902.
 15. 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.
- 16.** 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.
- 17.** Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. Biol Neonate. 2006;89(4):323-9.
- 18.** 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.
- 19.** 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.
- 20.** 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.
- 21.** 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.
- 22.** 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.
- 23.** Paranka MS, Walsh WF, Stancombe BB. Surfactant lavage in a piglet model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res.* 1992;31(6):625-8.
- 24.** 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.
- 25.** Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics.* 1999; 103(5): 1014-8.
- 26.** 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.
- 27.** Ohama Y, Ogawa Y. Treatment of meconium aspiration syndrome with surfactant lavage in an experimental rabbit model. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28(1): 18-23.
- 28.** 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.
- 29.** 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.
-

-
- 30.** 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.
- 31.** 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.
- 32.** 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.
- 33.** 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.
- 34.** Pereira MR, Luz JH. Procedimentos comuns em unidades de alto risco. In: Alves Filho N, Corrêa MD, editores. *Manual de Perinatologia.* 2^a ed. Rio de Janeiro: MedSi Editora Médica e Científica Ltda; 1997. p.986-95.
- 35.** 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.
- 36.** 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.
- 37.** Fiori HH, Fiori RM. Surfactante: o estado da arte. *Clínica de Perinatologia.* 2001;1(3): 429-41.
- 38.** Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical methods.* 8th ed. Ames: Iowa State University Press;1989.
- 39.** Colvero MO, Fiori HH, Luz JH, Pereira MR, Fiori AH, Silveira C. Surfactant treatment in an experimental model of meconium aspiration syndrome. In: *Proceedings of the 24th International Workshop on Surfactant Replacement;* 2009 June 4-6; Ljubljana, Eslovênia. *Neonatology.* 2009; 95: 373. DOI:10.1159/000209304.
- 40.** 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.
- 41.** 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.
- 42.** Kinsella JP. Meconium aspiration syndrome: is surfactant lavage the answer? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(4): 413-4.
-

O artigo previamente apresentado foi elaborado seguindo as normas para submissão ao Jornal de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria.

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES

1. A melhora na oxigenação de curto prazo, obtida pelo tratamento com lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante, aplicado com três horas de evolução da SAM, foi semelhante a que se observou com a mesma intervenção realizada imediatamente após a indução da SAM em porcos recém-nascidos.
 2. A melhora na oxigenação de curto prazo, obtida imediatamente após a intervenção precoce com lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante, não se manteve até o final do experimento.
 3. O tratamento com lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante, aplicado em dois momentos diferentes, produziu melhora significativa da oxigenação, quando comparado com um grupo controle, em modelo animal de síndrome da aspiração de mecônio.
-

CAPÍTULO V

GRÁFICOS E RESULTADOS COMPLEMENTARES

Tabela 1 – Médias e desvios-padrões da PaO₂ em cada gasometria

Grupo	Observações	Variável	Média±DP
c (grupo I)	5	PaO ₂ 1	353,00±29,60
		PaO ₂ 2	59,80±12,68
		PaO ₂ 3	66,80±21,12
		PaO ₂ 4	90,60±68,12
		PaO ₂ 5	66,40±28,82
		PaO ₂ 6	76,60±48,04
lps (grupo II)	5	PaO ₂ 1	401,20±49,69
		PaO ₂ 2	52,60±13,33
		PaO ₂ 3	96,80±33,07
		PaO ₂ 4	122,80±76,79
		PaO ₂ 5	124,00±75,58
		PaO ₂ 6	102,20±51,44
lts (grupo III)	5	PaO ₂ 1	337,80±113,94
		PaO ₂ 2	49,72±10,29
		PaO ₂ 3	61,60±16,56
		PaO ₂ 4	66,00±32,27
		PaO ₂ 5	101,40±86,74
		PaO ₂ 6	142,20±113,71

c = controle; lps = lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante - intervenção precoce; lts = lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante - intervenção tardia; PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio; DP = desvio padrão.

Tabela 2 – Médias e desvios-padrões da PaCO₂ em cada gasometria

Grupo	Observações	Variável	Média±DP
c (grupo I)	5	PaCO ₂ 1	34,74±10,53
		PaCO ₂ 2	80,20±40,12
		PaCO ₂ 3	77,32±38,69
		PaCO ₂ 4	86,80±40,08
		PaCO ₂ 5	113,40±54,39
		PaCO ₂ 6	103,40±64,13
lps (grupo II)	5	PaCO ₂ 1	23,40±9,53
		PaCO ₂ 2	60,00±25,07
		PaCO ₂ 3	45,00±6,93
		PaCO ₂ 4	35,00±7,28
		PaCO ₂ 5	36,60±4,67
		PaCO ₂ 6	66,20±52,31
lts (grupo III)	5	PaCO ₂ 1	28,40±9,15
		PaCO ₂ 2	77,32±16,02
		PaCO ₂ 3	56,50±24,57
		PaCO ₂ 4	65,00±29,48
		PaCO ₂ 5	70,80±27,22
		PaCO ₂ 6	58,20±33,33

c = controle; lps = lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante - intervenção precoce; lts = lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante - intervenção tardia ; PaCO₂ = pressão parcial arterial de dióxido de carbono; DP = desvio padrão.

Tabela 3 – Médias e desvios-padrões do pH em cada gasometria

Grupo	Observações	Variável	Média±DP
c (grupo I)	5	pH 1	7,47±0,14
		pH 2	7,18±0,21
		pH 3	7,24±0,18
		pH 4	7,06±0,41
		pH 5	6,99±0,37
		pH 6	7,15±0,30
lps (grupo II)	5	pH 1	7,54±0,11
		pH 2	7,20±0,15
		pH 3	7,30±0,09
		pH 4	7,39±0,06
		pH 5	7,37±0,05
		pH 6	7,22±0,20
lts (grupo III)	5	pH 1	7,53±0,06
		pH 2	7,15±0,10
		pH 3	7,21±0,15
		pH 4	7,27±0,22
		pH 5	7,17±0,17
		pH 6	7,28±0,19

c = controle; lps = lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante - intervenção precoce; lts = lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante – intervenção tardia; DP = desvio padrão.

Tabela 4 – Médias e desvios-padrões da variação da PaO₂ em cada gasometria

Grupo	Observações	Variável	Média±DP
c (grupo I)	5	ΔPO ₂ 3	7,00±10,98
		ΔPO ₂ 4	30,80±56,58
		ΔPO ₂ 5	6,60±32,19
		ΔPO ₂ 6	16,80±51,13
lps (grupo II)	5	ΔPO ₂ 3	44,20±27,14
		ΔPO ₂ 4	70,20±63,95
		ΔPO ₂ 5	71,40±62,80
		ΔPO ₂ 6	49,60±43,91
lts (grupo III)	5	ΔPO ₂ 3	11,88±13,64
		ΔPO ₂ 4	16,28±27,39
		ΔPO ₂ 5	51,68±92,52
		ΔPO ₂ 6	92,48±118,53

c = controle; lps = lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante - aplicação precoce; lts = lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose complementar de surfactante - aplicação tardia; ΔPaO₂ = variação da pressão parcial arterial de oxigênio; DP = desvio padrão.

APÊNDICE

BANCO DE DADOS

	<i>grupo</i>	<i>peso</i>	<i>PaCO₂ (1)</i>	<i>PaCO₂ (2)</i>	<i>PaCO₂ (3)</i>	<i>PaCO₂ (4)</i>	<i>PaCO₂ (5)</i>	<i>PaCO₂ (6)</i>
Porco 01	lps	1800	29	54	44	38	38	19
Porco 02	c	2250	27	59	66	63	63	41
Porco 03	lps	1300	15	52	44	38	38	153
Porco 04	lps	2000	21	54	54	43	43	74
Porco 05	lts	1200	19	54	42	50	66	47
Porco 06	lts	1900	21	85	85	94	58	22
Porco 07	lps	1200	15	103	48	24	32	43
Porco 08	c	1600	53	107	143	115	139	113
Porco 09	lps	1500	37	37	35	32	32	42
Porco 10	lts	1600	37	76	26,5	92	84	106
Porco 11	lts	1000	39	74	78	65	109	77
Porco 12	lts	1400	26	97,6	51	24	37	39
Porco 13	c	1300	29	137	74	68	49	34
Porco 14	c	1750	30,7	42	41	46	174	174
Porco 15	c	1600	34	56	62,6	142	155	155

	<i>grupo</i>	<i>peso</i>	<i>PaO₂ (1)</i>	<i>PaO₂ (2)</i>	<i>PaO₂ (3)</i>	<i>PaO₂ (4)</i>	<i>PaO₂ (5)</i>	<i>PaO₂ (6)</i>
Porco 01	lps	1800	363	55	80	103	103	122
Porco 02	c	2250	318	49	55	63	63	70
Porco 03	lps	1300	468	56	121	145	145	56
Porco 04	lps	2000	424	40	47	62	62	47
Porco 05	lts	1200	467	54	89	44	62	89
Porco 06	lts	1900	436	39	49	54	255	342
Porco 07	lps	1200	343	40	110	59	65	114
Porco 08	c	1600	350	66	63	84	77	82
Porco 09	lps	1500	408	72	126	245	245	172
Porco 10	lts	1600	239	56	62	58	83	115
Porco 11	lts	1000	212	61	60	123	57	106
Porco 12	lts	1400	335	38,6	48	51	50	59
Porco 13	c	1300	360	55	67	65	109	154
Porco 14	c	1750	398	79	102	208	50	50
Porco 15	c	1600	339	50	47	33	27	27

	<i>grupo</i>	<i>peso</i>	<i>pH (1)</i>	<i>pH (2)</i>	<i>pH (3)</i>	<i>pH (4)</i>	<i>pH (5)</i>	<i>pH (6)</i>
Porco 01	lps	1800	7,48	7,27	7,38	7,43	7,43	7,41
Porco 02	c	2250	7,50	7,25	7,22	7,27	7,27	7,42
Porco 03	lps	1300	7,68	7,27	7,34	7,38	7,38	6,91
Porco 04	lps	2000	7,55	7,20	7,19	7,30	7,30	7,13
Porco 05	lts	1200	7,59	7,26	7,35	7,27	7,07	7,26
Porco 06	lts	1900	7,55	7,03	7,00	7,07	7,22	7,45
Porco 07	lps	1200	7,58	6,95	7,23	7,46	7,34	7,29
Porco 08	c	1600	7,26	7,01	6,99	7,04	6,98	6,99
Porco 09	lps	1500	7,39	7,31	7,37	7,38	7,38	7,34
Porco 10	lts	1600	7,46	7,16	7,15	7,09	7,07	7,00
Porco 11	lts	1000	7,48	7,23	7,21	7,27	7,05	7,22
Porco 12	lts	1400	7,57	7,05	7,36	7,63	7,45	7,46
Porco 13	c	1300	7,55	6,93	7,18	7,22	7,29	7,50
Porco 14	c	1750	7,62	7,43	7,49	7,42	7,06	7,06
Porco 15	c	1600	7,41	7,30	7,32	6,37	6,78	6,78

	<i>grupo</i>	<i>peso</i>	<i>vol mec</i>	<i>vol mec/kg</i>	<i>vol lav</i>	<i>%vol recup</i>
Porco 01	lps	1800	13,5	7,5	28,5	52
Porco 02	c	2250	11,2	5		
Porco 03	lps	1300	9,1	7	19,5	49
Porco 04	lps	2000	10	5	30	53
Porco 05	lts	1200	8	6,7	19,2	26
Porco 06	lts	1900	13,3	7	28,5	67
Porco 07	lps	1200	6	5	18	22
Porco 08	c	1600	8	5		
Porco 09	lps	1500	7,5	5	22,5	26
Porco 10	lts	1600	11,2	7	24	63
Porco 11	lts	1000	10	10	15	41
Porco 12	lts	1400	7	5	21	36
Porco 13	c	1300	6,5	5		
Porco 14	c	1750	12	7		
Porco 15	c	1600	8	5		

c = grupo controle (grupo I)

lps = lavado broncoalveolar com surfactante diluído, seguido de dose adicional de surfactante – intervenção precoce (grupo II)

lts = lavado broncolaveolar com surfactante diluído, seguido de dose adicional de surfactante – intervenção tardia (grupo III)