



---

## ARTIGO DE REVISÃO

---

# *Terapêutica de reposição de surfactante*

## *Surfactant replacement therapy*

Milton Harumi Miyoshi\*

### Resumo

**Objetivos:** atualizar e divulgar os conhecimentos disponíveis a respeito do uso do surfactante no período neonatal.

**Métodos:** revisão da literatura médica, incluindo livros-texto, metanálises, trabalhos prospectivos, randomizados e controlados, além de estudos retrospectivos e relatos de casos. Esse material foi confrontado com a experiência do serviço e do autor em relação à terapêutica de reposição com o surfactante nas doenças pulmonares neonatais.

**Resultados:** a reposição do surfactante em recém-nascidos com SDR melhora a função pulmonar, levando à menor necessidade de altas concentrações de oxigênio e de suporte pressórico durante a ventilação mecânica, além de diminuir a incidência de síndrome de escape de ar. No entanto, o uso do surfactante não alterou a incidência de outras intercorrências relacionadas com a prematuridade, como a persistência do canal arterial, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade e a displasia broncopulmonar. Quanto à mortalidade, a terapêutica com o surfactante causou um impacto positivo, reduzindo a taxa de óbitos em até 40%. Com relação às outras doenças pulmonares que cursam com a disfunção da película tensoativa, como a síndrome de aspiração de mecônio, pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo e a hérnia diafragmática, a eficácia da terapêutica com o surfactante, com os produtos disponíveis no momento, ainda é questionada.

**Conclusão:** hoje, a instilação traqueal do surfactante exógeno tornou-se parte indispensável no manuseio clínico de neonatos que apresentam insuficiência respiratória por imaturidade pulmonar. Espera-se que as novas formulações, constituídas de fosfolípidos e apoproteínas sintéticas, sejam mais efetivas do que os produtos atuais, no controle da insuficiência respiratória decorrente de condições pulmonares que cursam com inativação da película tensoativa.

*J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S3-S16:* surfactante, recém-nascido prematuro, síndrome do desconforto respiratório.

### Introdução

As primeiras tentativas de reposição do surfactante exógeno em neonatos humanos surgiram na década de 60, após o relato de que a deficiência da substância tensoativa

### Abstract

**Objective:** to analyze and update information about surfactant therapy replacement in newborns with lung diseases.

**Sources:** literature review, including textbooks, meta-analyses, prospective, randomized controlled trials, retrospective assessments and case studies. Literature was reviewed based on the author's clinical and scientific experience regarding surfactant replacement therapy in neonatal lung diseases.

**Summary of the findings:** surfactant replacement therapy for the neonatal respiratory distress syndrome improves respiratory function, and reduces the need for oxygen supplementation and pressure support ventilation, in addition to minimizing the air leak syndrome. However, the use of surfactant did not prevent the occurrence of other intercurrent diseases such as patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, and bronchopulmonary dysplasia. The surfactant treatment decreased neonatal mortality up to 40%. The effectiveness of exogenous surfactant on other respiratory diseases with surface film dysfunction, such as meconium aspiration syndrome, pneumonia, acute respiratory distress syndrome and congenital diaphragmatic hernia has not yet been widely accepted.

**Conclusions:** surfactant replacement is now considered the standard treatment for newborns with respiratory distress syndrome. We hope that, in the future, new synthetic surfactant preparations will be more effective in treating other infant respiratory diseases.

*J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S3-S16:* surfactant, preterm newborn, respiratory distress syndrome.

seria o principal fator na patogenia da síndrome do desconforto respiratório (SDR) ou doença pulmonar das membranas hialinas<sup>1</sup>. Tais estudos utilizaram a fosfatidilcolina saturada sob a forma de aerossol e não conseguiram demonstrar efeitos benéficos na evolução desses pacientes. Após o fracasso dessas primeiras experiências, as pesquisas encaminharam-se para o intento de compreender melhor os vários aspectos do metabolismo do surfactante pulmonar

---

\* Mestre em Pediatria, Professor Assistente da Disciplina de Pediatria Neonatal do Depto. de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Consultor Médico da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital e Maternidade Santa Joana - São Paulo.

endógeno e de estabelecer modelos experimentais de deficiência da substância tensoativa, antes de viabilizar na prática clínica, a terapêutica de reposição do surfactante em recém-nascidos com SDR. Em 1980, Fujiwara et al.<sup>2</sup> relataram pela primeira vez uma experiência positiva do uso do surfactante exógeno em humanos. A partir dessa observação, uma série de estudos não controlados, utilizando vários tipos de formulações, demonstraram aparentemente a melhora na função pulmonar com a reposição da substância tensoativa em neonatos com SDR. Esses resultados, juntamente com a experiência em modelos animais, foram suficientemente positivos, a ponto de convencer vários pesquisadores da lógica e da eficácia do uso do surfactante exógeno em recém-nascidos com SDR. No entanto, a demonstração conclusiva de que a terapia com o surfactante seria segura e alteraria o curso da doença só foi possível graças aos vários estudos multicêntricos prospectivos e randomizados<sup>3</sup> realizados com o patrocínio das indústrias farmacêuticas. Atualmente, a eficácia da instilação traqueal da substância tensoativa artificial já está bem estabelecida, e a sua administração faz parte da rotina médica no manuseio clínico de neonatos que apresentam insuficiência respiratória por imaturidade pulmonar. Em nosso meio, este fato foi reconhecido pelo Ministério da Saúde (Portaria nº 139 do Diário Oficial da União de 12/11/1997), que incluiu o surfactante na tabela de procedimentos especiais do Sistema Único de Saúde.

Hoje, as pesquisas estão voltadas no sentido de estabelecer uma estratégia de tratamento com o surfactante exógeno para otimizar os seus efeitos em recém-nascidos com SDR e avaliar a sua real eficácia no controle da insuficiência respiratória decorrente de outras condições pulmonares do período neonatal, como a síndrome de aspiração de mecônio (SAM), as pneumonias congênitas, a displasia broncopulmonar (DBP) e a hipoplasia pulmonar, entre outras. Além disso, pretendem investigar o potencial terapêutico das novas formulações constituídas de fosfolípidos e apoproteínas sintéticas.

### Classificação e composição do surfactante exógeno

Os tipos de surfactantes utilizados nos vários ensaios clínicos controlados em humanos e em modelos experimentais podem ser divididos em dois grandes grupos: os produtos contendo componentes do surfactante endógeno de pulmão animal e os preparados sintéticos. Tal classificação inclui os surfactantes já em uso na prática clínica e outros que ainda estão em fase de investigação.

#### Preparados contendo surfactante endógeno de animais

*Surfactante extraído por solvente orgânico de lavado broncoalveolar:*

- Fração fosfolipídica de pulmão bovino\* (Alveofact<sup>®</sup>);
- bLES\*\* (*bovine Lipid Extract Surfactant*);
- *Calf Lung Surfactant Extract*\* (Infasurf<sup>®</sup>).

*Surfactante extraído por solvente orgânico de macerado de pulmão animal:*

- Fração fosfolipídica de pulmão porcino\* (Curosurf<sup>®</sup>).

*Surfactante extraído por solvente orgânico de macerado de pulmão animal suplementado com fosfolípidos ou apoproteínas recombinantes:*

- Surfactant TA\* (Surfacten<sup>®</sup>);
- Surfactante bovino adicionado\* (Survanta<sup>®</sup>);
- Surfactante bovino adicionado + SP-C recombinante\*\*\*.

#### Preparados sintéticos ou recombinantes

*Surfactante sintético sem apoproteínas:*

- ALEC\* (*Artificial Lung Expanding Compound*);
- Palmitato de colfosceril\* (Exosurf<sup>®</sup>).

*Surfactante com peptídeos sintéticos:*

- KL4\*\* : peptídeo hidrofóbico sintético de 21 aminoácidos, constituído de subunidades contendo 1 resíduo de lisina (K) e 4 leucinas (L), que apresenta características próximas da apoproteína SP-B. O surfactante contém tal peptídeo associado aos fosfolípidos saturados.

*Surfactante com apoproteínas recombinantes:*

- Surfactante com SP-C recombinante\*\*\*.

Dos produtos relacionados acima, alguns já estão disponíveis em nível comercial (\*), enquanto outros estão em fase de avaliação em recém-nascidos humanos (\*\*), ou, ainda, em investigação experimental em modelos animais (\*\*\*). No mercado brasileiro, estão disponíveis os seguintes produtos:

- *Fração fosfolipídica de pulmão bovino (Alveofact<sup>®</sup>):* surfactante natural extraído de lavado broncoalveolar de pulmão bovino intacto. O produto final, em suspensão aquosa na concentração de 45mg de fosfolípidos/ml, contém cerca de 99% de fosfolípidos e gorduras neutras e 1% de apoproteínas SP-B e SP-C. Disponível em frasco de 1,2 ml (50 mg de fosfolípidos), devendo ser mantido sob refrigeração em temperatura de 2 e 8°C. A dose sugerida pelo fabricante é de 1,2 ml/kg.
- *Fração fosfolipídica de pulmão porcino (Curosurf<sup>®</sup>):* surfactante natural extraído de macerado de pulmão suíno. O produto final, em suspensão aquosa na concentração de 80 mg de fosfolípidos/ml, contém cerca de 99% de lípidos, principalmente fosfolípidos e 1% de apoproteínas SP-B e SP-C. Em relação aos produtos extraídos através de lavagem broncoalveolar, este preparado contém maior quantidade de fosfolípidos tecidual (fosfatidiletanolamida e esfingomiélin) e menor quantidade de apoproteínas. Está disponível em frascos de 1,5 ml e 3,0 ml (120 e 240mg de fosfolípidos), devendo ser mantido sob refrigeração em temperatura

de 2 e 8°C. A dose sugerida pelo fabricante é de 1,25 a 2,5 ml/kg.

- *Palmitato de colfosceril (Exosurf®)*: surfactante sintético, sem apoproteínas, obtido pela mistura do fosfolípide dipalmitoilfosfatidilcolina com agentes emulsificadores, um detergente não iônico (tiloxapol) e um álcool (hexadecanol). O produto final contém 108 mg de dipalmitoilfosfatidilcolina, 8 mg de tiloxapol e 12 mg de hexadecanol. Disponível em pó liofilizado, pode ser mantido em temperatura ambiente. Após diluição com 8,0 ml de água destilada, contém 13,5 mg de fosfolípides/ml, sendo a dose sugerida pelo fabricante de 5,0 ml/kg.
- *Surfactante bovino adicionado (Survanta®)*: surfactante natural extraído de macerado de pulmão bovino e suplementado com dipalmitoilfosfatidilcolina, ácido palmítico e tripalmitina. O produto final, em suspensão aquosa na concentração de 25 mg de fosfolípides/ml, contém 88 a 90% de fosfolípides, dos quais 50% na forma dissaturada e menos de 1% de apoproteínas SP-B e SP-C. Quando comparado aos produtos extraídos de lavado broncoalveolar, este preparado contém menor quantidade de apoproteínas. Disponível em frascos de 8,0 ml (200 mg de fosfolípides), devendo ser mantido sob refrigeração em temperatura de 2 e 8°C. A dose sugerida pelo fabricante é de 4,0 ml/kg.

**Funções do surfactante pulmonar**

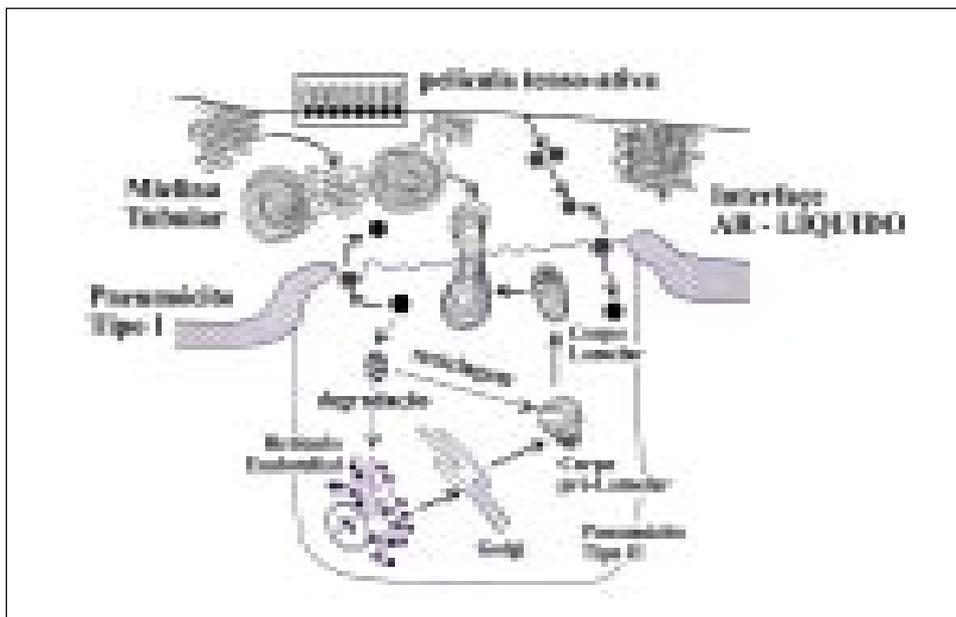
O papel mais conhecido do surfactante pulmonar é o de estabilizar os alvéolos e os bronquíolos respiratórios durante a fase expiratória, evitando o colapso das vias aéreas

distais e a perda do volume pulmonar. Durante a inspiração, o surfactante promove um recrutamento alveolar uniforme, reduzindo o gradiente pressórico entre o interstício e o alvéolo, diminuindo assim a formação de edema alveolar. Além disso, sabe-se que o surfactante apresenta propriedades imunológicas, antibacterianas e antiinflamatórias, funções estas ligadas possivelmente às apoproteínas SP-A e SP-D.

**Bases fisiopatológicas para a reposição do surfactante exógeno nas doenças pulmonares neonatais**

Para que as propriedades tensoativas do surfactante sejam mantidas de uma forma constante na superfície alveolar devem existir mecanismos de controle que regulem de maneira estrita os vários passos do seu metabolismo. Esse sistema complexo inclui a síntese, o armazenamento e a secreção do surfactante pelos pneumócitos tipo II. Na superfície alveolar, deve ocorrer uma série de alterações estruturais do surfactante recém secretado, até a formação da mielina tubular e da película rica em dipalmitoilfosfatidilcolina. Finalmente, no período neonatal, observa-se a recaptação do surfactante das vias aéreas terminais pelos pneumócitos tipo II, reincorporando-o, sem degradá-lo, nos corpos lamelares, e secretando-o novamente para a superfície alveolar (Figura 1).

Qualquer fator que perturbe algum dos múltiplos passos envolvidos na formação e na manutenção da película tensoativa rica em fosfolípides saturados pode diminuir a quantidade de surfactante ativo na interface ar-líquido da superfície alveolar. As anormalidades do sistema surfactante podem ocorrer desde a síntese, processamento intracelular,



**Figura 1 - Metabolismo do surfactante pulmonar**

secreção e adsorção, até o processo de recaptação e reciclagem. Tais alterações podem ser divididas em duas grandes categorias:

- deficiência quantitativa devida a baixa reserva por insuficiência de produção do surfactante, como a que ocorre nos pulmões imaturos (SDR), malformados (hipoplasia pulmonar) e na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA);

- deficiência qualitativa por disfunção do surfactante alveolar: este grupo inclui os fatores que interferem no ciclo alveolar do metabolismo do surfactante, destacando-se a inativação da película tensoativa. Os mecanismos envolvidos nesse processo ainda são pouco conhecidos. Sabe-se, no entanto, que a inativação pode ocorrer por alteração, destruição ou remoção da película de fosfolípides da superfície alveolar, ou por adição de outras substâncias com propriedades tensoativas, que estejam substituindo ou competindo com a película original<sup>4</sup>. Os principais agentes implicados na inativação do surfactante são as proteínas (albumina, fibrinogênio e hemoglobina), líquidos (edema pulmonar), mediadores de lesão tecidual (citocinas e proteases), além dos agentes oxidantes (oxigênio em altas concentrações) e físicos (baro/volutrauma). O extravasamento dessas substâncias para o interior dos alvéolos decorre basicamente do aumento da permeabilidade vascular observado nos pulmões imaturos, sendo agravado pela lesão induzida pelo respirador e pelos processos infecciosos e asfíxicos. Além disso, uma série de estudos<sup>5</sup> demonstram que os componentes presentes no mecônio (colesterol, ácidos graxos e bilirrubinas) interferem com a função do surfactante.

A deficiência da película tensoativa resulta em aumento das forças de tensão superficial e de retração elástica dos pulmões, levando a instabilidade e atelectasia alveolar progressiva, com diminuição da complacência pulmonar e da capacidade residual funcional. Esses fatores alteram a relação ventilação-perfusão pulmonar, provocando a hipoxemia, hipercapnia e acidose. Nos últimos anos, a melhor compreensão dos vários aspectos do metabolismo do surfactante pulmonar direcionou as pesquisas no sentido de avaliar a eficácia da terapêutica de reposição do surfactante exógeno nas outras patologias pulmonares, que não a SDR, as quais alteram a função da substância tensoativa. Entre as doenças pulmonares com potencial para uso do surfactante exógeno citam-se a SAM, pneumonias, DBP, hipoplasia pulmonar e SDRA.

### **Efeitos clínicos da terapia com o surfactante exógeno na SDR**

Os efeitos, a curto e a longo prazos, da reposição do surfactante exógeno em recém-nascidos pré-termos que evoluem com SDR e naqueles que apresentam riscos para desenvolver a doença foram extensivamente avaliados em uma série de estudos multicêntricos, controlados e randomizados<sup>3</sup>.

**Efeitos na função pulmonar:** a eficácia clínica relacionada diretamente com a atividade do surfactante pulmonar foi avaliada através dos parâmetros que envolvem a função respiratória e a gravidade do curso da SDR. Essencialmente, todos os estudos controlados com a terapia do surfactante exógeno mostraram melhora em uma ou mais variáveis da função pulmonar, como a oxigenação arterial, necessidade de suplementação com oxigênio ou de suporte pressões durante a ventilação mecânica. Além disso, o uso profilático ou precoce do surfactante, mostrou-se eficaz em diminuir a gravidade do curso da doença. Após a instilação do surfactante exógeno ocorre uma melhora rápida da oxigenação arterial e, mais lentamente, da complacência pulmonar. Nas primeiras horas após a administração do surfactante exógeno, observa-se um aumento da capacidade residual funcional (CRF)<sup>6</sup>, decorrente do recrutamento dos alvéolos atelectásicos e da estabilização dos alvéolos ainda abertos. O aumento da CRF propicia uma maior superfície para as trocas gasosas, melhorando a relação ventilação-perfusão, diminuindo o efeito *shunt* intrapulmonar e, conseqüentemente, corrigindo a hipoxemia. Nas horas subseqüentes, com o recrutamento de novas unidades alveolares e com a diminuição da distorção da caixa torácica pela redução do suporte ventilatório, observa-se o aumento da complacência pulmonar. Portanto, a melhora na oxigenação arterial precede e não parece relacionar-se ao aumento da distensibilidade pulmonar.

**Efeitos nas entidades clínicas associadas à prematuridade e à SDR<sup>3</sup>:** a terapia com surfactante exógeno reduz de forma importante a incidência de pneumotórax e de enfise-ma intersticial, provavelmente pelo seu efeito estabilizador em nível das vias aéreas terminais. No entanto, a reposição da substância tensoativa não se mostrou efetiva em reduzir as outras intercorrências observadas no curso da doença, como a persistência do canal arterial, hemorragia pulmonar, sepse, hemorragia intraventricular e a retinopatia da prematuridade. Em relação à DBP ou à doença pulmonar crônica, tanto a análise isolada como a conjunta dos vários estudos controlados demonstraram que o uso do surfactante não resultou em diminuir tal complicação. Por outro lado, observou-se um aumento de recém-nascidos que sobrevivem sem a doença pulmonar crônica. Além disso, uma série de evidências mostram que a terapêutica de reposição com o surfactante exógeno diminuiu a gravidade da doença<sup>7</sup>. Portanto, a incidência e a gravidade das principais intercorrências relacionadas basicamente à prematuridade não aumentaram a despeito do aumento da sobrevivência desses pacientes.

Quanto à mortalidade neonatal, observou-se um decréscimo de 30 a 40% dos óbitos de RN com SDR. Nos países desenvolvidos esse efeito foi mais marcante nos pacientes mais imaturos<sup>8</sup>. Em nosso meio<sup>9</sup>, onde as taxas de mortalidade neonatal de prematuros com peso acima de 1.000 gramas são ainda bastante elevadas, o uso do surfactante mostrou maior impacto na redução da mortalidade de neonatos mais maduros (Figura 2). Aqueles prematuros de

ca pulmonar e redução da necessidade de ECMO nos pacientes que receberam surfactante bovino adicionado, em múltiplas doses, na dose de 100 a 150 mg/kg. No entanto, o uso do surfactante não alterou a incidência de pneumotórax, doença pulmonar crônica e mortalidade.

A fim de facilitar a remoção do mecônio e, possivelmente, de mediadores inflamatórios, além de proporcionar uma redução da tensão superficial com melhora das propriedades mecânicas do pulmão, alguns investigadores têm examinado a lavagem broncoalveolar com surfactante. As pesquisas-piloto<sup>12</sup> têm sido feitas em recém-nascidos com SAM e hipoxemia grave, nas primeiras horas de vida, utilizando surfactante natural modificado na concentração de 5 mg/ml e na dose de 15 ml/kg. Apesar dos resultados apontarem para a segurança e a eficácia do método, são necessários estudos clínicos multicêntricos, controlados e randomizados para que se implemente essa estratégia na prática clínica. Como a inativação do surfactante é um dos principais fatores que limitam o sucesso da reposição exógena da substância tensoativa, existem indícios de que a nova geração de surfactantes, formulados com peptídeos sintéticos (KL4) ou com a SP-C recombinante, ou ainda os produtos suplementados com polímeros não iônicos (dextran), seriam mais resistentes à inativação proporcionada pelo mecônio<sup>4</sup>. Pesquisas iniciais, em modelos de lesão pulmonar aguda, dentre eles a SAM, têm mostrado resultados promissores.

Provavelmente, a reposição de surfactante em altas doses, acompanhada de apoproteínas B e C, possa melhorar as alterações da relação ventilação-perfusão, presente na SAM, reduzindo, assim, a necessidade de estratégias terapêuticas mais agressivas.

**Pneumonia congênita:** o curso da insuficiência respiratória nas pneumonias neonatais, bacterianas ou virais, depende, em parte, da disfunção do sistema surfactante provocada pelo exsudato inflamatório. Pesquisas em modelos animais de pneumonia por estreptococos do grupo B mostram melhora da função pulmonar após instilação traqueal de fração fosfolipídica de pulmão porcino. Em recém-nascidos humanos não existem estudos prospectivos controlados. Recentemente, em um estudo não randomizado, avaliou-se o efeito da reposição do surfactante exógeno em recém-nascidos com sinais clínicos e/ou laboratoriais de processo infeccioso, com cultura positiva para estreptococos do grupo B. A pesquisa mostrou que, comparados com os neonatos que cursaram somente com a SDR, os pacientes com a infecção precisaram de doses iniciais mais altas e tiveram maior necessidade de repetição do tratamento para a correção da hipoxemia. Além disso, a melhora nas trocas gasosas foi mais lenta do que naqueles que cursaram somente com a SDR pura<sup>13</sup>. Espera-se que, com o advento da engenharia genética, surjam novos surfactantes suplementados com as apoproteínas A e D, que, estimulando os macrófagos alveolares, possam ser mais efetivos do que os produtos disponíveis no momento<sup>4</sup>.

**Figura 2 -** Efeito da terapêutica de reposição com surfactante exógeno na mortalidade neonatal de RNPT com SDR em ventilação pulmonar mecânica<sup>9</sup>  
\*  $p < 0,05$

extremo baixo peso, nos quais a imaturidade pulmonar é somente uma parte da imaturidade sistêmica global, necessitam não só da terapêutica de reposição do surfactante, mas também de condições de infra-estrutura sofisticadas para a redução efetiva de sua mortalidade.

### Efeitos clínicos da terapia com o surfactante exógeno em outras doenças pulmonares neonatais

**Síndrome de aspiração de mecônio:** a utilização do surfactante na SAM ainda é tema bastante controverso. O seu emprego baseia-se no fato de que os ácidos graxos, o colesterol e as bilirrubinas presentes no mecônio são capazes de inativar e deslocar a película tensoativa que reveste a interface alveolar, levando à atelectasia e à diminuição da complacência pulmonar. Apesar dessa base fisiológica, que justifica o uso do surfactante na pneumonia aspirativa, os resultados experimentais são discordantes. Alguns estudos em porcos recém-nascidos demonstraram que altas doses de surfactante bovino modificado não melhoraram a oxigenação arterial, não reduziram a tensão superficial alveolar e não provocaram melhora das alterações histológicas pulmonares desencadeadas pela aspiração meconial. Por outro lado, outros trabalhos, em coelhos e ratos com mecônio na árvore respiratória, demonstraram que o uso de surfactante melhora, de maneira discreta, a complacência pulmonar e o volume alveolar, reduzindo a hipercapnia. Em recém-nascidos humanos, os estudos prospectivos e randomizados<sup>10,11</sup> mostram melhora da oxigenação e da mecâni-

**Hipoplasia pulmonar:** as pesquisas no campo das hipoplasias pulmonares estão voltadas para a melhor compreensão das alterações que ocorrem na hérnia diafragmática congênita (HDC). Estudos experimentais demonstram que, na HDC, os pulmões cursam não só com o subdesenvolvimento estrutural do parênquima, mas também com imaturidade do setor bioquímico<sup>14</sup>. Isso significa que as gestações com fetos afetados apresentam imaturidade da relação lecitina/esfingomielina e ausência de fosfatidilglicerol no líquido amniótico; em modelos animais, observa-se uma diminuição na quantidade de fosfatidilcolina saturada, sendo mais acentuada no pulmão ipsilateral. Esses fatos apoiam a tese do uso do surfactante exógeno nos pacientes portadores de HDC. A experiência clínica é limitada a estudos com um número reduzido de pacientes<sup>15</sup> mostrando resultados variáveis, com respostas sempre inferiores às observadas em neonatos com SDR, SAM ou pneumonia congênita. Apesar dos resultados pouco animadores, é possível que o uso do surfactante exógeno em recém-nascidos com hipoplasia pulmonar possa diminuir a lesão induzida pelo respirador, reduzindo, assim, a necessidade de terapias mais agressivas como a ECMO.

**Síndrome do desconforto respiratório agudo:** as alterações pulmonares na SDR são devidas à lesão pulmonar difusa aguda desencadeada por uma variedade de fatores como infecção, asfixia, choque e oxigenoterapia. Apesar da síndrome ser mais estudada em pacientes adultos, é possível que ocorra em todas as faixas etárias, inclusive no período neonatal. Na SDR, observa-se uma diminuição da produção do surfactante endógeno decorrente da lesão dos pneumócitos tipo II. No entanto, o ponto central na patogenia da doença é o seqüestro e a ativação dos leucócitos em nível dos capilares alveolares. Estas células inflamatórias liberam citocinas, proteases, radicais livres e uma série de outros mediadores que provocam lesão tecidual, aumentando a permeabilidade vascular com extravasamento de líquidos e proteínas. A presença dessas substâncias no espaço aéreo inativa a película tensoativa da superfície alveolar. Os resultados dos estudos controlados e randomizados com a reposição do surfactante exógeno na SDR são controversos e estão restritos a pacientes adultos. A instilação traqueal de surfactante bovino modificado, na dose total de 400 mg/kg (dividido em 4 doses com intervalo de 6 horas) diminuiu a necessidade de oxigênio e a mortalidade<sup>16</sup>. No entanto, o mesmo efeito não foi observado com o uso do surfactante sintético (palmitato de colfosceril) sob forma de aerossol<sup>17</sup>. É possível que a discrepância observada nesses dois estudos seja decorrente do tipo de surfactante utilizado (natural *versus* sintético) e/ou da técnica de instilação da droga (instilação traqueal *versus* nebulização). Os resultados dos estudos na faixa pediátrica estão publicados em pequenas séries de pacientes, nas quais o uso de doses e tipos variados de surfactante promoveu alguma melhora clínica. Na prática clínica, a maior restrição ao uso do surfactante exógeno na SDR é a quantidade da droga necessária para tratar um pulmão “grande” e em

doses repetidas para vencer o fenômeno da inativação. É possível que o desenvolvimento de novos surfactantes com altas propriedades de superfície e grande capacidade de resistir à inativação possa ser útil para esses pacientes.

### Impacto do uso universal do surfactante exógeno

Os estudos controlados realizados na segunda metade da década de 80 demonstraram claramente que a terapêutica de reposição com o surfactante exógeno aumentou a sobrevida de pacientes prematuros que evoluem com a SDR<sup>3</sup>. Além disso, as análises epidemiológicas sobre mortalidade neonatal constataram uma redução significativa na taxa de óbitos decorrente da SDR com o uso não controlado da medicação, após a sua disponibilidade em nível comercial a partir de 1990<sup>18</sup>. Portanto, em países desenvolvidos, a disseminação do uso do surfactante exógeno na prática clínica mostrou-se efetiva em diminuir a mortalidade neonatal, em particular de recém-nascidos prematuros.

Em nosso meio, as informações a respeito do impacto, na mortalidade neonatal, do uso do surfactante exógeno após a sua disponibilidade em nível comercial são escassas. Na Unidade Neonatal da UNIFESP/EPM, quando se comparou a mortalidade neonatal nos períodos pré-surfactante (1990 a 92) e após o seu emprego rotineiro na prática clínica (1996 a 98), observou-se uma redução da taxa de óbitos, principalmente nos recém-nascidos de muito baixo peso (Figura 3). Essa mesma experiência pode ser constatada em uma maternidade privada, o Hospital e Maternidade Santa Joana - São Paulo (Figura 4).

**Figura 3 -** Mortalidade neonatal segundo faixa de peso ao nascimento nos períodos pré e pós-surfactante. Unidade Neonatal - UNIFESP/EPM

incorporadas pelas instituições para o uso efetivo do surfactante exógeno (Tabela 2).

### Estratégias para otimizar o uso do surfactante exógeno no período neonatal

Após duas décadas de uso do surfactante exógeno, inicialmente de modo controlado e atualmente de forma universal, conclui-se que essa terapia modificou a evolução de recém-nascidos que cursam com insuficiência respiratória, principalmente aquelas decorrentes de imaturidade pulmonar. No entanto, nem todos os pacientes que recebem a medicação respondem de forma satisfatória. Estima-se que cerca de um quarto dos recém-nascidos não apresentem melhora da função pulmonar após a instilação traqueal da droga<sup>20,21</sup>. Uma série de fatores perinatais pode determinar a resposta terapêutica ao surfactante exógeno. O principal obstáculo à sua ação é o fenômeno da inativação<sup>4</sup>, que ocorre com frequência nas condições pulmonares que cursam com inflamação e extravasamento de proteínas e líquidos para o interior dos alvéolos, destacando-se a imaturidade pulmonar extrema, o baro/volutrauma, as síndromes aspirativas, as pneumonias, a asfixia perinatal e a SDRA.

Com o intuito de melhorar os efeitos do surfactante exógeno, uma série de propostas tem sido explorada (Tabela 3). No entanto, deve-se ressaltar, novamente, que a efetivação de qualquer que seja a estratégia para otimizar os efeitos do surfactante exógeno, essa só será possível desde que a instituição implemente as condições mínimas para os cuidados de recém-nascidos com graus variados de insuficiência de múltiplos órgãos, além da respiratória.

**Figura 4** - Mortalidade neonatal segundo faixa de peso ao nascimento nos períodos pré e pós-surfactante. Hospital e Maternidade Santa Joana, São Paulo-SP

Em nível institucional, aparentemente, a introdução do surfactante na prática diária mostrou efeitos benéficos. No entanto, no plano populacional, a disponibilidade do medicamento para uso clínico em hospitais públicos, após a sua inclusão na tabela de procedimentos especiais do Sistema Único de Saúde, parece não ter promovido, até o momento, os efeitos observados em nível institucional. Examinando os dados disponíveis do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e Nascidos Vivos (SINASC), nos anos de 1996 a 1998 no território nacional (Tabela 1), constata-se que, nesse período, não houve mudanças nas características da população de recém-nascidos com referência à proporção de neonatos de baixo peso, de muito baixo peso e de extremo baixo peso. Afóra isso, quando se analisou a mortalidade neonatal precoce (até sete dias de vida) decorrente de problemas respiratórios ou cardiovasculares, não se notou redução significativa na taxa de óbitos, no ano seguinte à disponibilidade do surfactante exógeno.

Apesar de essas informações serem pouco específicas em relação às mortes decorrentes da SDR, pode-se inferir que em nosso meio, aparentemente, a disponibilidade do surfactante na prática clínica não alterou o prognóstico de neonatos pré-termos que evoluem com insuficiência respiratória. É possível que tal fato decorra do emprego do surfactante exógeno em condições de infra-estrutura pouco adequadas para a assistência de recém-nascidos com disfunção de múltiplos órgãos. Deve-se ressaltar, portanto, que a terapia com o surfactante só será efetiva nessa população se acompanhada de recursos humanos e de equipamentos qualificados para o tratamento de recém-nascidos criticamente doentes. Esses cuidados foram reiterados pelo comitê do feto e do recém-nascido da Academia Americana de Pediatria, publicando novamente, após cerca de dez anos<sup>19</sup>, as recomendações mínimas que devem ser

**Tabela 1** - Características da população de recém-nascidos com referência à proporção de neonatos de baixo peso, de muito baixo peso e de extremo baixo peso nos anos de 1996 a 1998 no território nacional. E taxa de mortalidade neonatal precoce (até 7 dias de vida) decorrente de problemas respiratórios ou cardiovasculares por mil nascidos vivos

|  | 1996      | 1997      | 1998      |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Total de nascidos vivos  | 2.929.041 | 3.022.619 | 3.144.547 |
| - Peso de nascimento < 1000g (%)   | 0,32%     | 0,33%     | 0,34%     |
| - Peso de nascimento < 1500g (%)   | 0,93%     | 0,94%     | 0,96%     |
| - Peso de nascimento < 2500g (%)   | 7,7%      | 7,6%      | 7,8%      |
| Mortalidade neonatal precoce (< 1 semana) decorrente de afecções respiratórias ou cardiovasculares | 6,7‰      | 6,5‰      | 5,9‰      |

**Fonte:** Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) baseados, respectivamente, nas informações retiradas do atestado de óbito e da declaração de nascido vivo. <http://www.datasus.gov.br/http://www.datasus.gov.br/>

**Tabela 2** - Pré-requisitos mínimos para que o serviço incorpore antes da administração do surfactante exógeno, segundo a Academia Americana de Pediatria, 1999<sup>19</sup>

- Presença, no local da administração, de pessoal médico e de enfermagem com experiência em cuidados de RN de muito baixo peso, em particular em ventilação mecânica.
- Disponibilidade, no local da administração, do equipamento necessário para monitorização e tratamento de RN de muito baixo peso, criticamente doentes com insuficiência de múltiplos órgãos.
- Disponibilidade, no local da administração, de infraestrutura laboratorial e radiológica.
- Caso o serviço não disponha dos pré-requisitos acima mencionados o surfactante pode ser utilizado, desde que o RN seja imediatamente transferido para um berçário de referência.

**Estimular a maturação pulmonar:** o efeito benéfico do uso antenatal dos corticosteróides na redução da mortalidade dos conceptos que nascem prematuramente foi demonstrado há mais de três décadas. A análise conjunta dos estudos randomizados e controlados<sup>22</sup> demonstrou que os corticosteróides aplicados à mãe diminuem a mortalidade e a incidência de SDR em cerca de 50% nos RN prematuros de risco. Mais recentemente, os efeitos do tratamento usando corticosteróide antenatal combinado com o uso de surfactante exógeno pós-natal foram avaliados retrospectivamente em um banco de dados de estudos multicêntricos. O uso do corticosteróide pré-natal, isoladamente, reduziu a mortalidade relacionada à SDR de 20% para 6% e de 7% para 0% quando esteve associado à

**Tabela 3** - Estratégias para otimizar a terapêutica de reposição com surfactante exógeno

|  |   |
|--|---|
| 1. Estimular a maturação pulmonar                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso antenatal de corticosteróide</li> </ul>  |
| 2. Diminuir ou prevenir o baro/volutrauma              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Técnica de reanimação da sala de parto</li> <li>• Adequar a estratégia ventilatória:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Otimizar a ventilação convencional</li> <li>– VAF</li> </ul> </li> </ul> |
| 3. Promover distribuição mais homogênea do surfactante | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhorar a técnica de instilação</li> <li>• Adequar a época de administração</li> </ul>  |
| 4. Melhorar a função do surfactante exógeno            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enriquecimento com apoproteínas sintéticas</li> <li>• Novas formulações com fosfolípidos e apoproteínas sintéticas</li> </ul>  |

terapêutica com o surfactante pós-natal<sup>23</sup>. Esses dados mostram que a administração antenatal dos corticosteróides pode modificar vários aspectos da SDR neonatal, independentemente do sistema surfactante, porém otimizando os efeitos da terapia com a substância tensoativa artificial após o nascimento. Além disso, dados recentes mostram que os corticosteróides podem acelerar a maturação de órgãos extrapulmonares, reduzindo algumas das complicações associadas à SDR, como a HPIV, que muitas vezes limitam o prognóstico dos RN pré-termos extremos. Uma conferência de consenso nos EUA (*National Institute of Child Health and Human Development*), em 1994<sup>24</sup>, após a análise de vários estudos, publicou as seguintes recomendações para o uso antenatal de corticosteróides para prevenção da SDR:

- todos os fetos entre 24 a 34 semanas de gestação em risco de parto prematuro devem ser considerados como candidatos ao tratamento pré-natal com corticosteróides;
- a decisão de empregar corticosteróides no período pré-natal não deve ser alterada em função da raça ou sexo do concepto, tampouco da disponibilidade da terapia de reposição com surfactante exógeno;
- pacientes elegíveis para terapia com tocolíticos também podem ser elegíveis para o tratamento com corticosteróides;
- o tratamento consiste de duas doses de 12 mg de betametasona, administradas por via intramuscular a cada 24 horas, ou quatro doses de dexametasona administradas por via intramuscular de 12 em 12 horas. Os efeitos benéficos começam 24 horas após o início da terapia e perduram por sete dias;
- em virtude do tratamento com corticosteróides por menos de 24 horas ainda estar associado a reduções significativas da mortalidade neonatal, da SDR e da HPIV, os corticosteróides pré-natais devem ser empregados na gestante em trabalho de parto prematuro, a menos que a resolução imediata do parto esteja prevista;
- na ruptura prematura de membranas amnióticas com menos de 30 a 32 semanas de gestação e na ausência de corio-amnionite clínica, o uso pré-natal de corticosteróides está recomendado devido ao alto risco de HPIV nestas idades gestacionais precoces;
- em gestações complicadas, em que o parto antes de 34 semanas é provável, o uso pré-natal de corticosteróides está recomendado, a menos que existam evidências de que terão um efeito adverso sobre a mãe ou de que o parto seja iminente.

**Diminuir ou prevenir o baro/volutrauma:** atualmente, o foco das pesquisas em ventilação mecânica está voltado para a busca de estratégias ventilatórias que sejam menos lesivas para as vias aéreas, em particular no pulmão imaturo ainda em desenvolvimento<sup>25</sup>. Sabe-se que a ventilação com pressão positiva, mesmo por curto período de tempo, pode desencadear a produção de vários mediadores inflamatórios

os que produzem lesão tecidual local e à distância. Tal processo aumenta o afluxo de substâncias para a superfície alveolar que alteram a função da película tensoativa, diminuindo a ação tanto do surfactante nativo como do exógeno. Estudos em modelos experimentais<sup>26</sup> demonstram que tal processo pode iniciar-se já na sala de parto, durante as ventilações com pressão positiva que fazem parte das manobras de reanimação do neonato. Acredita-se que níveis de volumes correntes provavelmente inofensivos para pulmões maduros, em pulmões imaturos, podem provocar lesão tissular e comprometer o efeito do surfactante exógeno administrado subsequentemente. Portanto, durante a ventilação com pressão positiva na sala de parto, procurar sempre monitorar os níveis de pressão em vias aéreas, e empregar o menor volume corrente possível que promova uma ventilação adequada.

As estratégias ventilatórias utilizadas para o manejo da insuficiência respiratória na SDR são muito variáveis, desde as múltiplas combinações dos parâmetros ventilatórios da IMV convencional até o uso de técnicas não convencionais, como a ventilação de alta frequência (VAF). Até o momento, não há um consenso de qual prática seja superior para melhorar a resposta ao surfactante exógeno. Uma série de ensaios clínicos controlados comparou a eficácia do uso eletivo da VAF com a convencional, para modificar a evolução clínica de neonatos pré-termos com SDR. A análise conjunta desses estudos<sup>27</sup> demonstrou uma tendência à redução na incidência de doença pulmonar crônica no grupo de pacientes ventilados com alta frequência. Entretanto, a VAF não alterou a mortalidade e, além disso, observou-se uma tendência ao aumento de complicações neurológicas, como hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular, nos pacientes que receberam essa modalidade ventilatória. Com base na carência de evidências conclusivas de que a VAF seja superior à convencional como modo primário de assistência respiratória, e na possível associação dessa modalidade com complicações neurológicas, no momento, acreditamos que esta técnica deva ser reservada somente para os casos de falha da ventilação convencional.

Portanto, até agora, não existem evidências concretas da superioridade de uma determinada técnica ventilatória que seja específica para tornar a reposição do surfactante exógeno mais efetiva. Desse modo, recomenda-se que a estratégia mais adequada, em nosso meio, seja a ventilação convencional, visando a minimizar a lesão pulmonar (Tabela 4).

**Promover uma distribuição homogênea do surfactante:** dentre as variáveis que influenciam a distribuição do surfactante ministrado destacam-se a técnica de instilação e a presença de lesão pulmonar prévia.

As investigações relacionadas à técnica de instilação do surfactante exógeno (volume do medicamento, velocidade de administração e o posicionamento do bebê) visam basicamente a melhorar a sua distribuição nos campos pulmo-

**Tabela 4 - Estratégias ventilatórias de proteção pulmonar**

- 
- Individualizar a estratégia ventilatória
  - Utilizar sempre o menor pico de pressão possível
  - Limitar o tempo de uso de FiO<sub>2</sub> acima de 0,60
  - Não esquecer de utilizar e otimizar o PEEP
  - Prevenir a ocorrência do auto-PEEP
  - Aceitar acidose respiratória na fase aguda da doença (“hipercapnia permissiva”)
  - Não retardar o início da retirada da ventilação pulmonar mecânica
- 

nares. Estudos em modelos experimentais demonstram que a distribuição se torna mais homogênea à medida que aumenta o volume de instilação do surfactante. No entanto, a administração de grandes volumes não é factível na prática clínica, devido aos riscos de obstrução de vias aéreas. Assim, volumes entre 3 a 5 ml/kg, têm sido recomendados pela maioria dos protocolos de administração do surfactante. Como qualquer outra droga administrada por via inalatória, o surfactante deposita-se preferencialmente nas regiões pulmonares melhor ventiladas. Seguindo esse princípio, a instilação do volume total em várias alíquotas leva a uma distribuição heterogênea<sup>28</sup>, pois a melhora da ventilação em uma determinada região pulmonar, após a administração de uma alíquota, faz com que o surfactante da fração seguinte dirija-se para essa mesma área, proporcionando, assim, uma distribuição irregular. Recomenda-se, portanto, que a droga seja instilada em menor número possível de alíquotas, respeitando o volume total a ser ministrado.

A velocidade com que se administra o surfactante também pode afetar a sua distribuição. São descritas duas técnicas para instilar a droga: rapidamente em *bolus* ou em infusão lenta. A administração em *bolus* pode provocar mais oscilações na pressão arterial sistêmica do que a infusão lenta. No entanto, a distribuição do surfactante e os efeitos nas trocas gasosas são superiores na instilação em *bolus*<sup>29</sup>. Na prática, recomenda-se que o volume calculado seja ministrado num período de 30 a 60 segundos. Além disso, acredita-se que a ação da gravidade permita o deslocamento do surfactante para as regiões pulmonares dependentes<sup>30</sup>. Seguindo esse princípio, a técnica mais utilizada nos estudos controlados foi administrar a dose total do surfactante dividida em 4 alíquotas, instilando cada alíquota com o paciente em uma determinada posição (1ª e 2ª em cefaloaclice, com a cabeça voltada para direita e para a esquerda, e 3ª e 4ª alíquotas em cefalodeclice, com a cabeça voltada para direita e para a esquerda). Alternativamente, a dose total pode ser instilada em 2 alíquotas, com o paciente em 2 posições (em cefaloaclice, com a cabeça voltada para direita e para a esquerda). Essa estratégia parece ser equivalente à anterior em relação aos efeitos nas trocas gasosas,

com a vantagem de provocar menos manipulação ao recém-nascido.

Afora esses cuidados, o surfactante pode ser administrado com ou sem interrupção da ventilação mecânica. Na primeira alternativa, o surfactante é ministrado através de uma sonda de aspiração traqueal ou gástrica, inserida através da cânula traqueal. Após a instilação de cada fração da droga, o RN é ventilado com balão auto-inflável e oxigênio a 100% durante 30 segundos. A interrupção da ventilação durante a instilação do surfactante tem sido relacionada a variações no fluxo sanguíneo cerebral, aumentando, assim, os riscos da ocorrência de hemorragia intraventricular e lesões isquêmicas cerebrais<sup>31</sup>. Na Segunda alternativa, a droga, dividida em duas alíquotas, é instilada através da abertura lateral do conector da cânula traqueal (protocolo do *exosurf*<sup>®</sup>), lentamente, para evitar o refluxo e a obstrução da cânula. Outra maneira de administrar o surfactante sem interromper a ventilação é através de uma cânula traqueal de duplo lúmen<sup>32</sup>. Esta técnica apresenta a vantagem de permitir o depósito da droga na parte distal da cânula, mantendo-a pérvia..

Pelas evidências disponíveis, acreditamos que a instilação do surfactante deva ser realizada sem a interrupção da ventilação, utilizando-se da cânula de duplo lúmen. Além disso, deve-se procurar dividir a dose total em, no máximo, duas alíquotas e instilar em *bolus*, numa velocidade entre 30 a 60 segundos.

Outro fator que limita a distribuição do surfactante exógeno é a intensidade da lesão dos pulmões, seja pelo fenômeno da inativação, seja pelo fato de o comprometimento pulmonar nem sempre ser homogêneo. Como o grau da lesão relaciona-se diretamente com a duração e a intensidade dos parâmetros ventilatórios, acredita-se que a instilação precoce do medicamento possa prevenir tal lesão, pela necessidade do uso de menor suporte ventilatório no curso da doença<sup>33</sup>. De acordo com a época de tratamento, o surfactante pode ser administrado de forma profilática ou terapêutica. Na estratégia profilática, o medicamento é ministrado a todos os RN que apresentam riscos para desenvolver a SDR, logo após o nascimento, com o objetivo de prevenir o aparecimento da doença e/ou de atenuar a sua evolução clínica. Além disso, a presença de resquícios de líquido pulmonar fetal, nos primeiros minutos da vida, possibilita melhor distribuição do surfactante exógeno. A grande maioria dos autores considera os pacientes de risco aqueles com peso de nascimento inferior a 1.250 gramas. Por outro lado, no regime terapêutico, a droga é administrada somente após o diagnóstico de SDR, nas primeiras horas de vida, com o objetivo de atenuar a evolução clínica da SDR.

A literatura tem demonstrado vantagens do uso profilático do surfactante em RN prematuros, especialmente naqueles abaixo de 28 semanas<sup>34</sup>. Entretanto, considerando o custo elevado da droga (cerca de 400 dólares o frasco) e estimando que cerca de 30 a 40% dos RN que recebem o surfactante logo após o nascimento, na estratégia profiláti-

ca, não necessitariam da droga, acredita-se, até o momento, que a estratégia terapêutica, em nosso meio, seja a mais apropriada. Se esta última opção for adotada, deve-se lembrar de procurar ministrar o surfactante tão logo se tenha o diagnóstico de SDR, de preferência nas primeiras 6 horas de vida. Como alternativa à estratégia profilática, nos recém-nascidos pré-termos de extremo baixo peso (abaixo de 1.000 gramas), pode-se lançar mão da estratégia *profilática seletiva*<sup>35</sup>, ou seja, o surfactante é administrado somente para aqueles que necessitaram de entubação traqueal durante as manobras de reanimação na sala de parto. Deve-se procurar administrar a droga até 1 hora de vida, logo após a estabilização das condições hemodinâmicas, independentemente do quadro clínico ou radiológico do paciente.

**Melhorar a função do surfactante:** pesquisas *in vitro* e em modelos animais demonstram vantagens dos produtos naturais sobre os sintéticos em relação às propriedades tensoativas, à capacidade de resistir à inativação pelas proteínas e aos efeitos na função pulmonar. Em recém-nascidos humanos, os grandes estudos multicêntricos realizados na década de 80 e no início dos anos 90 com os surfactantes naturais e sintéticos demonstraram efeitos semelhantes. No entanto, os resultados de uma pesquisa multicêntrica<sup>36</sup> mostraram vantagens para o produto bovino adicionado em relação às trocas gasosas, à mecânica pulmonar, à incidência de pneumotórax e ao aumento de sobreviventes sem a DBP, quando comparado ao palmitato de colfosceril. É possível que as vantagens dos produtos naturais sobre os sintéticos estejam relacionadas com a presença das apoproteínas (SP-B e SP-C), uma vez que estas apoproteínas otimizam a função do surfactante quanto à sua distribuição, adsorção e capacidade de resistir à inativação. Já, entre os produtos naturais disponíveis no mercado, admite-se que os de origem do lavado broncoalveolar contenham maior quantidade de apoproteínas do que aqueles extraídos do macerado de pulmão animal. Apesar de existirem poucas evidências clínicas comparando os vários tipos de surfactantes naturais, investigações *in vitro*, demonstraram superioridade dos produtos de origem do lavado broncoalveolar, em relação às propriedades de superfície e maior capacidade de resistir à inativação<sup>37</sup>.

Admite-se, portanto, que tanto os surfactantes de origem natural como sintética alteram o curso clínico da SDR, melhorando a sobrevida e diminuindo as complicações. No entanto, a resposta imediata (trocas gasosas e mecânica pulmonar) e alguns dos efeitos tardios (síndrome de escape de ar) parecem ser melhores com os produtos naturais em relação aos sintéticos<sup>38</sup>. Na prática clínica, pode-se dar preferência aos produtos naturais nas situações que cursam com aumento de proteínas intra-alveolares, como na SDR grave em que não foi possível administrar o surfactante nas primeiras horas, nas pneumonias congênitas e na SAM.

Os avanços na biologia molecular, aliada à tecnologia do DNA recombinante, possibilitaram a produção de fosfolípidos e apoproteínas análogos aos do surfactante endóge-

no humano<sup>39</sup>. Tais fatos criaram a perspectiva do desenvolvimento de novos preparados com composição próxima do surfactante nativo, porém com funções superiores. Sob esse ponto de vista, várias abordagens para o desenvolvimento de novos surfactantes estão em fase de investigação em modelos experimentais e em recém-nascidos humanos:

- combinação de apoproteínas humanas recombinantes com fosfolípidos sintéticos;
- preparados contendo peptídeos hidrofóbicos sintéticos combinados com fosfolípidos sintéticos;
- suplementação dos produtos já em uso na prática clínica, com apoproteínas recombinantes ou peptídeos hidrofóbicos sintéticos ou polímeros não iônicos;
- formulações contendo componentes fosfolipídicos resistentes ao processo de inativação.

O principal interesse no desenvolvimento desses novos produtos é a possibilidade de alcançar uma formulação que apresente alta propriedade de superfície, grande capacidade de resistir ao processo de inativação e baixa toxicidade. Além disso, a manufaturação *in vitro* torna possível um maior controle de qualidade do que no processo de extração dos preparados de origem animal, e, finalmente, o potencial para a produção em grande escala poderia diminuir os custos. Apesar dessas vantagens teóricas, as investigações estão, ainda, em fase de pesquisas em modelos experimentais, sendo necessários mais estudos no sentido de avaliar os riscos e os benefícios dessas novas formulações em humanos.

### Protocolo para uso do surfactante no período neonatal

Na Unidade Neonatal da UNIFESP/EPM, procuramos seguir os seguintes princípios, no sentido de melhorar os efeitos da terapia com o surfactante exógeno.

1. Estimular o uso do corticosteróide antenatal.
2. Procurar implementar os recursos mínimos (pessoal, equipamentos e laboratório) para o cuidado de recém-nascidos com insuficiência de múltiplos órgãos. Além disso, deve-se manter uma vigilância constante quanto à qualidade do atendimento a esses pacientes.
3. Escolha do surfactante: preferir os preparados contendo surfactante endógeno de animais, principalmente nas situações em que a lesão inflamatória é extensa, como na SDR grave, pneumonias, SAM e na SDRA.
4. Posologia:
  - iniciar com dose de 100 mg/kg de fosfolípidos. Caso o paciente apresente melhora da função pulmonar, manter essa dose se houver necessidade de retratamento. Nas situações que cursam com lesão inflamatória extensa (SDR grave, pneumonias, SAM e SDRA), considerar o uso de doses maiores, próximas de 150 mg/kg de fosfolípidos;
  - a necessidade de doses adicionais deve ser individualizada. Recomenda-se um intervalo mínimo, entre as doses, de aproximadamente 6 horas, lembrando que não

existem evidências das vantagens do uso de doses superiores a quatro.

5. Cuidados com a manipulação da droga:
  - aquecer o frasco (surfactantes naturais) em temperatura ambiente (30°C) por 20 minutos ou nas mãos durante 8 minutos. Não se recomenda outro método de aquecimento. Após o aquecimento, no caso do surfactante natural, se o frasco não for utilizado, deve-se recolocá-lo novamente no refrigerador. Este poderá ser aquecido mais uma vez, antes de sua utilização. Nos preparados artificiais, após a diluição, se o frasco não for utilizado, o produto mantém-se estável até 24 horas à temperatura de 2 a 30°C;
  - para homogeneizar o produto, virar o frasco de cabeça para baixo por duas vezes. Nunca agitar o frasco, para evitar a formação de espuma;
  - retirar o surfactante do frasco utilizando uma seringa de 3 ou 5 ml e agulha de tamanho 25 x 38, utilizando-se, para tal, de técnicas de assepsia adequadas.
6. Indicações:
  - SDR: adotar, como regra, a estratégia terapêutica, ou seja, o surfactante deve ser administrado tão logo se tenha o diagnóstico da doença, obtido através de critérios clínicos e radiológicos. Além disso, preconiza-se que o RN deva estar em ventilação pulmonar mecânica, entubado e necessitando de  $FiO_2$  maior ou igual a 0,40 para manter uma  $PaO_2$  entre 50 e 70 mmHg ou  $SatO_2$  entre 89 e 93%. A cada 6 horas, reavaliar a necessidade de doses adicionais. Indicar o retratamento, se o paciente permanecer em ventilação mecânica e se mantiver dependente de  $FiO_2$  acima de 0,30 para sustentar uma  $PaO_2$  entre 50 e 70 mmHg ou  $SatO_2$  entre 89 e 93%. Caso o RN necessite de retratamento, deve-se, sempre, afastar a possibilidade de síndrome de escape de ar, pneumonia congênita, persistência do canal arterial e hipertensão pulmonar persistente neonatal.
  - RN pré-termos com peso de nascimento abaixo de 1.000 gramas: considerar a administração do surfactante após estabilização das condições hemodinâmicas, caso o paciente tenha sido submetido a intubação traqueal na sala de parto, como parte das manobras de reanimação. Procurar instilar a droga até 1 hora de vida, independentemente do quadro respiratório ou radiológico, desde que o paciente permaneça em ventilação mecânica. A cada 6 horas, reavaliar a necessidade de doses adicionais. Indicar o 1º retratamento, se o paciente permanecer em ventilação mecânica e se mantiver dependente de  $FiO_2$  acima de 0,40 para sustentar uma  $PaO_2$  entre 50 e 70 mmHg ou  $SatO_2$  entre 89 e 93%. Indicar outros retratamentos se o paciente permanecer em ventilação mecânica e se mantiver dependente de  $FiO_2$  acima de 0,30 para sustentar uma  $PaO_2$  entre 50 e 70 mmHg ou  $SatO_2$  entre 89 e 93%. Caso o RN necessite de retratamento, deve-se, sempre, afastar a possibilidade de síndrome de escape de ar, pneumonia congênita,

persistência do canal arterial e hipertensão pulmonar persistente neonatal;

– outras situações – SAM, pneumonias congênitas, SDR e HDC: considerar a reposição do surfactante exógeno, se o paciente evoluir com insuficiência respiratória grave, necessitando de ventilação pulmonar mecânica através de cânula traqueal. Pode-se utilizar os mesmos critérios da SDR, ou seja, se o paciente permanecer em ventilação mecânica e se mantiver dependente de  $\text{FiO}_2$  acima de 0,40 para sustentar uma  $\text{PaO}_2$  entre 50 e 70 mmHg ou  $\text{SatO}_2$  entre 89 e 93%. A cada 6 horas, reavaliar a necessidade de doses adicionais. Caso o RN necessite de retratamento, deve-se, sempre, afastar a possibilidade de síndrome de escape de ar e hipertensão pulmonar persistente neonatal.

7. Cuidados com o recém-nascido antes de instilar a droga:

– certificar-se da posição da ponta da cânula traqueal através da ausculta pulmonar ou, preferencialmente, pelo raio-X de tórax; ela deve ser mantida entre a 1ª e a 3ª vértebras torácicas;

– procurar não interromper a ventilação mecânica, utilizando a cânula de duplo lúmen para administrar o surfactante;

– se necessário, aspirar a cânula traqueal cerca de 10 a 15 minutos antes da instilação do surfactante;

– monitorar a frequência cardíaca, a oximetria de pulso, a perfusão periférica e a pressão arterial sistêmica para verificar se as condições hemodinâmicas estão adequadas. Na presença de hipotensão e/ou choque, procurar corrigir e estabilizar o paciente antes da instilação do surfactante.

– Ajustar os parâmetros do IMV para os seguintes níveis:

- $\text{FiO}_2$ : não alterar, exceto se houver a necessidade de interrupção da ventilação mecânica. Nesse caso, aumentar em 20% a  $\text{FiO}_2$  anterior;
- tempo inspiratório: manter entre 0,3 e 0,5 segundo;
- tempo expiratório: procurar manter acima de 0,5 segundo;
- pressão inspiratória: ajustar o pico de pressão para obter a elevação da caixa torácica em torno de 0,5 cm ao nível do esterno. Se houver disponibilidade de monitorar a mecânica respiratória, ajustá-la para obter um volume corrente entre 4 a 6 ml/kg;
- PEEP: manter entre 4 a 6  $\text{cmH}_2\text{O}$ ;
- Obs: se os parâmetros ventilatórios forem superiores aos descritos acima, não há necessidade de modificá-los.

8. Cuidados durante a instilação da droga:

– monitorizar continuamente a frequência cardíaca, a pressão arterial e a oxigenação arterial através da oximetria de pulso, além da ocorrência de refluxo da droga pela cânula traqueal ou pela boca do paciente;

– procurar administrar a dose total em no máximo duas alíquotas. Instilar cada fração da droga em 30 a 60 segundos;

– caso ocorra bradicardia ( $\text{FC} < 80$  bpm) e/ou hipoxemia ( $\text{SatO}_2 < 85\%$ ), interromper a administração da droga. Verificar a posição da cânula traqueal e estabilizar o paciente, ajustando os parâmetros do ventilador ou através de ventilação manual com balão auto-inflável e oxigênio a 100%, antes de continuar a instilação do surfactante.

9. Cuidados após a instilação da droga:

– não aspirar a cânula traqueal na primeira hora subsequente à instilação do surfactante exógeno, a menos que haja evidência clínica de obstrução da cânula;

– monitorar a oxigenação arterial (oxímetro de pulso e gasometria arterial), frequência cardíaca e pressão arterial. As mudanças na função pulmonar são rápidas após a instilação do surfactante, sendo necessárias a observação e a monitorização constantes do paciente;

– ajustar os parâmetros ventilatórios para manter a  $\text{SatO}_2$  entre 89 e 93%, a  $\text{PaCO}_2$  entre 40 e 60 mmHg, a frequência cardíaca entre 120 e 140 bpm e a pressão arterial média entre 30 e 40 mmHg. Sugerem-se os seguintes ajustes:

- $\text{FiO}_2$ : o cuidado imediato, após a instilação do surfactante exógeno, deve ser o de diminuir a oferta de oxigênio. Reduzir a  $\text{FiO}_2$  em 5 a 10% por vez, de acordo com a oximetria de pulso ( $\text{SatO}_2$ : 89 a 93%);
- suporte de pressão: ajustar continuamente os níveis de pressão, à medida que ocorre melhora na complacência pulmonar. Avaliar tal melhora pelo grau de expansibilidade (manter por volta de 0,5 cm de elevação da caixa torácica ao nível do esterno) e pelos valores de volume corrente (manter o volume corrente entre 4 a 6 ml/kg). Não reduzir os níveis de PEEP para abaixo de 3  $\text{cmH}_2\text{O}$ ;
- procurar manter o tempo expiratório acima de 0,5 segundo após a instilação do surfactante, pelo risco da ocorrência do auto-PEEP com a melhora da complacência pulmonar.

### Conclusão

A terapêutica de reposição do surfactante constitui, sem dúvida, um avanço no tratamento de prematuros com SDR e apresenta benefícios comprovados na redução da morbimortalidade desses pacientes. Além disso, sob determinadas condições, o uso do surfactante exógeno parece diminuir a morbimortalidade de neonatos com outras doenças pulmonares que cursam com disfunção da película tensoativa. Espera-se que os avanços contínuos nas áreas da biologia molecular, da tecnologia do DNA recombinante e das ciências de superfície possam lograr preparados biologicamente compatíveis, com grandes propriedades de su-

perfície e com formulações diferenciadas para cada situação em particular.

Vale ressaltar, no entanto, que o conhecimento da fisiopatologia das doenças, o cuidado rigoroso na assistência clínica global do paciente e as noções de bioquímica, indicações e modo de uso do surfactante são fundamentais para o sucesso da terapêutica de reposição da substância tensoativa pulmonar.

### Referências bibliográficas

1. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-26.
2. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watanabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-9.
3. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993;328:861-8.
4. Taeusch HW. Treatment of acute (adult) respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2000;77:S2-8.
5. Sun B, Curstedt T, Robertson B. Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration. *Acta Paediatr* 1993;82:182-9.
6. Goldsmith LS, Greenspan JS, Rubenstein D, Wolfson MR, Schaffer TH. Immediate improvement in lung volume after exogenous surfactant. Alveolar recruitment versus increased distention. *J Pediatr* 1991;119:424-8.
7. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/1/e1>
8. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, Gilhooly J, Feldman B, Noguchi A, et al. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991;88:19-28.
9. Miyoshi MH, Guinsburg R, Kopelman BI, Kantorowitz J, Rodrigues SA. Terapêutica de reposição com surfactante exógeno em recém-nascidos prematuros com síndrome do desconforto respiratório. *J Pediatr (Rio J)* 1993;69:235-43.
10. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996;97:48-52.
11. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH, et al. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *J Pediatr* 1998;132:40-7.
12. Lam BCC, Yeung CY, Fu KH, Wong KY, Chan FL, Tsoi NS. Surfactant tracheobronchial lavage for the management of a rabbit model of meconium aspiration syndrome. *Biol Neonate* 2000;78:129-38.
13. Herting E, Gefeller O, Land M, vanSonderen L, Harms K, Robertson B, et al. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B Streptococcal infection. *Pediatrics* 2000;106:957-64.
14. Suen H-C, Catlin EA, Ryan DP, Wain JC, Donahoe PK. Biochemical immaturity of lungs in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1993;28:471-7.
15. Glick PL, Leach CL, Besner GE, Egan EA, Morin FC, Malanowska-Kantoch A, et al. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia III: Exogenous surfactant therapy for the high-risk neonate with CDH. *J Pediatr Surg* 1992;27:866-9.
16. Gregory TJ, Steingerg KP, Spragg R, Gadek JE, Hyers TM, Longmire WJ, et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:109-31.
17. Weg JG, Balk RA, Tharratt S, Jenkinson S, Shah JB, Zaccardello D, et al. Safety and potential efficacy of a aerosolized surfactant in human sepsis-induced Adult Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 1994;272:1433-38.
18. Lee K-S, Khoshnood B, Wall SN, Chang YP, Hsieh HL, Singh JK, et al. Trend in mortality from respiratory distress syndrome in the United States, 1970-1995. *J Pediatr* 1999;134:434-40.
19. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn: Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1999;103:684-5.
20. Collaborative European Multicentre Study Group. Factors influencing the clinical response to surfactant replacement therapy in babies with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1991;150:433-9.
21. Segerer H, Stevens P, Schadow B, Maier R, Kattner E, Schwarz H, et al. Surfactant substitution in ventilated very low birth weight infants: Factors related to response types. *Pediatr Res* 1991;30:591-6.
22. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:11-25.
23. Jobe A, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:508-13.
24. NIH Consensus Conference. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995;273:413-18.
25. Clark RH. Commentary: Lung protective strategies of ventilation in the neonate: What are they? *Pediatrics* 2000;105:112-4.
26. Björklund LL, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a two large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;42:348-55.
27. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. In: Sinclair J, Bracken M, Soll RF, Horbar JD, eds. *Neonate Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*. [updated 27 Apr 1999]. Available in The Cochrane Library: <http://www.nichd.nih.gov/cochraneneonatal/Bhuta/dhs11.htm>
28. Plötz FB, Stevens H, Heikamp A, Oetomo SB. Distribution of a second dose of exogenous surfactant in rabbits with severe respiratory failure. *Pediatr Res* 1995;37:476-81.
29. Segerer H, van Gelder W, Angenent FW, van Woerkens LJ, Curstedt T, Obladen M, et al. Pulmonary distribution and efficacy of exogenous surfactant in lung-lavaged rabbits are influenced by the instillation technique. *Pediatr Res* 1993;34:490-4.
30. Broadbent R, Fok T-F, Dolovich M, Watts J, Coates G, Bowen B, et al. Chest position and pulmonary deposition to surfactant in surfactant depleted rabbits. *Arch Dis Child* 1995;72:F84-F89.
31. Roll C, Knief J, Horsch S, Hanssler L. Effect of surfactant administration on cerebral haemodynamics and oxygenation in premature infants - A near infrared spectroscopy study. *Neuropediatrics* 2000;31: 16-23.

32. Valls-i-Soler A, Fernández-Ruanova B, Goya JL-H, Etxebarria LR, Rodríguez-Soriano J, Carretero V, et al. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/4/e4>
33. Seidner SR, Ikegami M, Yamada T, Rider ED, Castro R, Jobe AH. Decreased surfactant dose-response after delayed administration to preterm rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:113-20.
34. Soll RF. Surfactant therapy in the USA: Trials and current routines. *Biol Neonate* 1997;71:1-7.
35. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. In: Sinclair J, Bracken M, Soll RF, Horbar JD, eds. *Neonate Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*, [updated 27 Apr 1999]. Available in The Cochrane Library: <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/neonatal/yost/yost.html>
36. Vermont Oxford Neonatal Network: A multicenter, randomized trial comparing synthetic surfactant with modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996;97:1-6.
37. Cummings JJ, Holm BA, Hudak ML, Hudak BB, Ferguson WH, Egan EA. A controlled clinical comparison of four different surfactant preparations in surfactant-deficient preterm lambs. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:999-1004.
38. Soll RF. Natural surfactant extract vs synthetic surfactant in the treatment of established respiratory distress syndrome. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration, Issue1. Oxford: Update Software;1997. Updated quarterly.
39. Benson BJ. Genetically engineered human pulmonary surfactant. *Clin Perinatol* 1993;20:791-811.

#### Endereço para correspondência

Dr. Milton Harumi Miyoshi  
Rua Dr. Diogo de Faria, 764 – Vila Clementino  
São Paulo – SP – CEP 04037-002  
Fones: (11) 5579.1676 – 5579.4982  
E-mail: [dpn@osite.com.br](mailto:dpn@osite.com.br)