



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Terapia com surfactante pulmonar exógeno em pediatria****Exogenous surfactant therapy in pediatrics***Norberto A. Freddi<sup>1</sup>, José Oliva Proença Filho<sup>2</sup>, Humberto Holmer Fiori<sup>3</sup>****Resumo**

**Objetivo:** Revisar o estágio atual do conhecimento sobre a utilização do surfactante exógeno nas diferentes doenças pulmonares que levam à insuficiência respiratória aguda em crianças.

**Fontes dos dados:** Este manuscrito baseia-se na experiência clínica dos autores sobre o assunto e na revisão da literatura recente através de consulta aos bancos de dados ONIA, Mdconsult, Medline e Cochrane Database Library.

**Síntese dos dados:** Apesar do sucesso obtido com a utilização do surfactante exógeno na síndrome de desconforto respiratório do recém-nascido, questões permanecem indefinidas, como o momento do seu emprego, muito precoce (profilático), baseado na idade gestacional ou em testes rápidos de maturidade pulmonar, ou então mais tardiamente, após o quadro clínico instalado. Em outras patologias graves que levam à insuficiência respiratória grave com necessidade de suporte ventilatório, o seu uso ainda é controverso, e os dados da literatura são limitados e conflitantes. Porém, relatos de uso clínico em várias destas situações, com sucesso, têm sido frequentes. A pesquisa em surfactante tem-se centrado ultimamente na sua inativação por várias substâncias que podem estar presentes na via aérea. Nas patologias em que a inativação parece ser um fator importante, novos surfactantes com adição de adjuvantes para reverter a tendência à inativação (por exemplo: polietilenoglicol) estão atualmente em fase de testes.

**Conclusões:** A terapia com surfactante exógeno ainda não é um tema esgotado, nem mesmo na SDR. Os surfactantes podem ser ainda aperfeiçoados, sobretudo para resistir à inibição, e as formas de utilização em outras doenças que não a SDR deverão ser aperfeiçoadas.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(Supl.2):S205-S212:* Surfactante exógeno, insuficiência respiratória, cuidados intensivos, síndrome de desconforto respiratório.

**Abstract**

**Objective:** To review current knowledge about the use of exogenous surfactants in the treatment of different lung diseases causing acute respiratory failure in children.

**Source of data:** This review is based on the authors' experience and on recent data retrieved from ONIA, Mdconsult, Medline and the Cochrane Database Library.

**Summary of the findings:** In spite of the success of the use of exogenous surfactants in Respiratory Distress Syndrome (RDS) of the newborn, some questions remain unanswered, such as the optimal administration timing - either very early (prophylactic), based on gestational age or on quick tests of lung maturity, or later, when the clinical picture becomes unequivocal. In other severe diseases requiring ventilatory support, the use of surfactants is still controversial, and data in the literature are limited and conflicting. However, successful use in several other diseases has been reported. Recent studies have focused on surfactant inactivation by substances that can be found in the airways. New surfactants with the addition of substances to control inhibition, such as polyethyleneglycol, are being tested for diseases in which inactivation seems to be a significant factor.

**Conclusions:** Therapy with exogenous surfactants, even as a treatment for RDS, has not been thoroughly investigated. Further studies should be conducted to improve surfactants - mainly their resistance to inhibition - and the treatment of diseases other than RDS.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(Supl.2):S205-S212:* Exogenous surfactant, respiratory failure, intensive care, respiratory distress syndrome.

- 
1. Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Santa Catarina - São Paulo. Presidente da Comissão de Pediatria da Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB.
  2. Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal do Hospital e Maternidade Brasil - São Paulo. Diretor de Publicações da Associação de Medicina Intensiva Brasileira.
  3. Professor assistente, Departamento de Pediatria, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. UTI neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS.

## Introdução

O surfactante pulmonar é uma substância fundamental na mecânica pulmonar. Ele está presente em todas as espécies que respiram através de pulmões, pois, na sua ausência, o líquido presente entre o alvéolo e o ar apresenta uma tensão superficial alta, que exerce uma força de colapso sobre estas estruturas pulmonares. O surfactante se interpõe às moléculas de água na superfície alveolar, reduz a tensão superficial de maneira dinâmica, de forma que essa tensão aproxima-se de zero no final da expiração quando a superfície do alvéolo está reduzida, evitando assim a atelectasia.

Em 1959, mostrou-se pela primeira vez que a doença da membrana hialina ou síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (SDR) era provocada pela deficiência de surfactante<sup>1</sup>. Seguiram-se várias tentativas de produzir surfactantes que pudessem substituir a deficiente produção endógena, inicialmente sem sucesso.

A partir de 1972, Enhorning e Robertson iniciaram a trabalhar com extratos de surfactante retirados de coelhos adultos e administrados a filhotes prematuros, mostrando melhora significativa da mecânica pulmonar<sup>2,3</sup>.

Desde que Fujiwara *et al.*<sup>4</sup> publicaram os primeiros resultados promissores da reposição de surfactante na SDR, esta terapia tornou-se prática rotineira em unidades que atendem recém-nascidos prematuros, tendo modificado completamente a história natural desta síndrome. Concomitantemente, grande interesse surgiu quanto a outras potenciais utilidades desta terapêutica em outras síndromes e doenças que envolvem disfunção do sistema surfactante.

Durante a década de 80, vários estudos comprovaram a eficácia das preparações de surfactante “natural” e sintético para o tratamento e prevenção da SDR<sup>5-12</sup>. Os principais estudos que abordaram o uso profilático ou terapêutico do surfactante, em relação a controles, foram agrupados em dois estudos de meta-análise<sup>13,14</sup>. Os resultados resumem os evidentes efeitos benéficos desta terapêutica em relação ao desfecho clínico natural da SDR. Os efeitos mais marcantes são a redução da mortalidade e da ocorrência de escape de ar (pneumotórax e enfisema intersticial pulmonar).

A partir do início dos anos 90, vários preparados comerciais tornaram-se disponíveis para uso clínico. A administração de surfactante em SDR tornou-se uma das principais intervenções nas unidades neonatais.

Diferentemente do que na SDR do recém-nascido (RN), em que a deficiente função do sistema surfactante é devido primariamente a uma falta de sua produção endógena, decorrente da imaturidade pulmonar, em várias outras patologias respiratórias de recém-nascidos a termo e pré-termo, assim como em patologias de crianças maiores e adultos, pode haver redução da função surfactante devido, sobretudo, à presença de várias substâncias inibidoras derramadas nas suas vias aéreas terminais. Esta redução da função surfactante pode contribuir em graus variados para

a insuficiência respiratória associada às doenças de base. Muitos estudos, em modelos experimentais e em humanos, têm tentado definir o papel da terapia com surfactante exógeno nestas situações, particularmente em bronquiolite viral grave, síndrome de aspiração meconial, broncopneumonias e síndrome de angústia respiratória aguda (SARA). Apesar disso, as indicações precisas, os reais benefícios, os custos financeiros e o modo de administração permanecem pouco esclarecidos.

## Uso de surfactante no recém-nascido

Na presença do diagnóstico de doença da membrana hialina ou SDR, não há nenhuma dúvida sobre a indicação do uso da terapia com surfactante<sup>13,14</sup>. Nesse caso, a dificuldade é como identificar os pacientes que vão necessitar da terapia, de modo que se permita o seu uso com a maior brevidade possível.

A droga é administrada em uma dose, em geral, de 100 mg/kg de peso, apesar de alguns estudos terem proposto doses diferentes. Doses iniciais de 200 mg/kg (*pool* estimado de surfactante endógeno no RN) foram avaliadas, usando surfactante porcino (Curosurf<sup>®</sup>), mostrando alguns efeitos positivos em relação à dose habitual<sup>15</sup>. Doses adicionais de 100 mg/kg podem ser administradas, se necessário.

A resposta ao surfactante pode ser afetada (reduzida) por outras patologias associadas (hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, edema pulmonar, aspiração de mecônio, etc.), pela distribuição do surfactante, pela composição do surfactante, pelo manejo da ventilação mecânica ou pelo momento em que a terapia é administrada. Esta última variável têm sido o foco dos principais estudos randomizados realizados após 1992.

De um modo geral, o tratamento é indicado para pacientes prematuros com diagnóstico estabelecido de SDR (forma terapêutica), ou que apresentem risco muito elevado para ocorrência da síndrome (forma profilática). O uso terapêutico do surfactante pressupõe o diagnóstico prévio de SDR. O diagnóstico é, na prática, feito pela presença de sinais clínicos, evolução e raio X compatíveis com a síndrome. Como nesta síndrome ocorre uma atelectasia progressiva, muitas vezes leva algum tempo para que o diagnóstico se torne evidente. Com grande frequência, o raio X torna-se característico quando o quadro já é bastante avançado. Assim, quando o diagnóstico clínico é estabelecido, o surfactante é administrado.

A principal vantagem desta modalidade terapêutica é a de que praticamente só os recém-nascidos que realmente necessitam de surfactante são tratados. Obviamente, quanto mais liberais os critérios para estabelecer o diagnóstico, mais diagnósticos incorretos são firmados e, portanto, mais tratamentos desnecessários são administrados. Esta é a modalidade de tratamento mais utilizada para prematuros mais próximos ao termo, em que o risco de imaturidade pulmonar e o risco de morte são menores.

A outra forma de administração de surfactante é a profilática. Esta forma teve origem em estudos experimentais em animais que mostraram que pulmões imaturos, deficientes de surfactante, apresentam lesão pulmonar secundária à ventilação muito precocemente<sup>16</sup>. Além disso, o surfactante distribui-se mais homogêneo quando instilado na via aérea imediatamente após o nascimento, quando os pulmões ainda estão cheios de líquido<sup>17</sup>.

A profilaxia tem sido utilizada imediatamente após o nascimento, antes da primeira ventilação ou após estabilização inicial, já com alguns minutos de vida. Se o objetivo é prevenir a lesão provocada pela deficiência de surfactante nos recém-nascidos com imaturidade pulmonar, o ideal seria administrarmos a medicação mesmo antes da primeira inspiração. Entretanto, tem sido sugerido que a profilaxia imediata não apresenta benefício visível em relação à profilaxia dentro de um período de 30 minutos do nascimento<sup>18</sup>. Outro problema associado ao uso imediato do surfactante, antes da primeira inspiração, é o de que este procedimento pode prejudicar a estabilização inicial do paciente

A alta incidência de deficiência de surfactante em recém-nascidos muito imaturos, por exemplo, com menos de 30 semanas, pode parecer boa justificativa para uma abordagem profilática de uso de surfactante. Nesta modalidade preventiva de uso, no entanto, muitos pacientes são tratados desnecessariamente, sendo submetidos a um procedimento invasivo e caro, com riscos potenciais e, certamente, algum desconforto.

Vários ensaios clínicos multicêntricos randomizados têm comparado a abordagem profilática em relação à terapêutica<sup>19-25</sup>. Nesses estudos, os recém-nascidos com menos de 30 semanas (6 estudos) ou com menos de 32 semanas (1 estudo) foram sorteados para receber uma dose profilática ou tratamento após estabelecido o diagnóstico.

A maioria dos estudos mostrou uma melhora do quadro respiratório e uma redução da incidência de SDR quando utilizado o método profilático. Uma meta-análise realizada por Sol e Morley mostra uma redução da incidência de pneumotórax, de enfisema intersticial pulmonar, da mortalidade e da combinação de mortes e de casos de displasia broncopulmonar, não havendo complicações relatadas na aplicação da profilaxia<sup>26</sup>. Estas fortes evidências sugerem que entre estas duas opções terapêuticas, a profilaxia com surfactante está indicada para recém-nascidos pré-termo com menos de 30 semanas de idade gestacional (alguns pesquisadores sugerem 28 semanas). Os pacientes que necessitam de intubação e ventilação mecânica imediatamente após o nascimento são provavelmente os mais beneficiados por esta conduta. Na deficiência de surfactante, existem evidências de lesão secundária à ventilação com pressão positiva após poucos minutos<sup>27</sup>. Aguardar mais tempo, atrasando a administração de surfactante, parece uma conduta inadequada. Entretanto, não nos parece claro que pacientes que nasçam bem, com ventilação espontânea efetiva, mesmo que tenham menos de 30 semanas, devam

receber o mesmo tratamento. Nos prematuros em que a gravidade da doença não se manifesta tão precocemente, e que têm uma prevalência significativamente menor de SDR, talvez o uso profilático da medicação não apresente benefício. Não há estudo clínico que tenha utilizado outro critério além da idade gestacional para a profilaxia.

Idealmente, entretanto, esta profilaxia (ou tratamento muito precoce) com surfactante pulmonar exógeno deveria ser realizada mediante a comprovação de deficiência de surfactante. A possibilidade de um diagnóstico preciso, disponível anteriormente ou imediatamente após o nascimento, deveria beneficiar pacientes com risco de desenvolver SDR. Entretanto, testes com acurácia de 100% para este fim não são disponíveis. Uma abordagem lógica, em prematuros com menos de 30 ou 32 semanas, seria a utilização de um teste com sensibilidade próxima a 100%, de modo que nenhum (ou quase nenhum) paciente que fatalmente evoluiria para quadro de SDR deixaria de receber surfactante rapidamente. Se este teste tivesse uma especificidade razoável, permitiria reduzir significativamente o número de pacientes “iatrogenicamente” tratados com surfactante.

A abordagem terapêutica em um grupo de pacientes com alta prevalência da doença claramente não faz nenhum sentido se um teste nos permitir identificar logo ao nascimento a SDR com precisão. Provavelmente, a única razão justificável para a abordagem terapêutica em pacientes com menos de 30 semanas seja a redução de custos. Esta redução de custos teria sua significância diminuída com uma abordagem dirigida a partir de um teste.

Com base nestes conceitos, surgiu um interesse renovado em antigos testes rápidos para determinar a função de surfactante, através de exame do líquido amniótico e aspirado traqueal ou do suco gástrico do recém-nascido<sup>28</sup>. Dentre eles, o teste das microbolhas estáveis (TME) parece ser o mais promissor, pois mostrou boa sensibilidade e especificidade<sup>29,30</sup>. Sua realização leva menos de 10 minutos, sendo necessários, como equipamento básico, um microscópio comum e uma lâmina milimetrada.

Além do TME, um outro teste encontra-se presentemente sendo avaliado com a mesma finalidade de selecionar, em poucos minutos, pacientes para utilização muito precoce de surfactante. Trata-se da contagem dos corpos lamelares, corpúsculos contendo surfactante endógeno que podem ser contados em analisadores de células sanguíneas, disponíveis nos laboratórios clínicos. Em uma revisão por meta-análise, os resultados deste teste foi semelhante, tendendo até mesmo a ser melhor que os da relação lecitina/esfingomielina<sup>31</sup>.

É provável que, brevemente, o TME e/ou a contagem de corpos lamelares venham a ser amplamente utilizados nas salas de parto e/ou unidades de tratamento intensivo neonatais para auxiliar na indicação de surfactante exógeno.

Se a eficácia do surfactante exógeno é bem estabelecida no tratamento da SDR do recém-nascido, por outro lado, nas demais doenças ou síndromes em que ocorre a alteração da função de surfactante, o papel da terapia não é bem clara.

A avaliação dos resultados da terapia é prejudicado no RN porque o diagnóstico diferencial da doença pulmonar pode ser difícil em algumas circunstâncias. A deficiência quantitativa de surfactante pode acompanhar e até mesmo fazer parte da fisiopatologia de alguns dos quadros clínicos que não são normalmente atribuídos à deficiência de surfactante. Um exemplo disto é o que ocorre em quadros respiratórios de pacientes a termo e próximos ao termo com diagnóstico clínico-radiológico de taquipnéia transitória (TTRN) e síndrome de aspiração de mecônio (SAM). Já foram observados baixos níveis de fosfatidilglicerol no aspirado traqueal<sup>32,33</sup> e no líquido amniótico<sup>34</sup> na TTRN, assim como baixos níveis de proteínas do surfactante na SAM<sup>35</sup>. Desta forma, pode ser difícil saber se uma resposta positiva ao surfactante é devido à reversão da inibição, pela reposição quantitativa na síndrome em questão ou por um quadro de SDR associado, que não pode ser excluído facilmente.

Uma das principais síndromes clínicas do recém-nascido em que o uso de surfactante exógeno tem sido estudado é a SAM. O mecônio é um potente inibidor do surfactante. É lógico que a reposição tenha que ser considerada na síndrome de aspiração de mecônio (SAM) grave.

Sun et al.<sup>36</sup> trataram coelhos recém-nascidos maduros com surfactante porcino exógeno (200 mmHg), após aspiração meconial induzida, e relataram melhora na oxigenação e na complacência pulmonar dinâmica. Ocorreu diminuição na pressão média de vias aéreas, necessária para uma oxigenação adequada.

Lotze<sup>37</sup>, em estudo colaborativo, com vários centros, numa população de 328 recém-nascidos a termo (que é a que apresenta mais comumente SAM) com desconforto respiratório grave, descreveu a etiologia plausível com SAM em um percentual alto de sua amostra e não encontrou redução das complicações pelo tratamento com surfactante, mas o percentual de pacientes colocados em ECMO foi menor.

Alguns estudos não randomizados mostraram uma pequena melhora da oxigenação da maioria dos recém-nascidos com insuficiência respiratória por aspiração de mecônio<sup>38,39</sup>. Findlay et al.<sup>40</sup>, em um estudo randomizado, encontraram, além de uma melhora da oxigenação, menor incidência de pneumotórax, um controle mais rápido da hipertensão pulmonar persistente e uma menor necessidade de ECMO nos recém-nascidos que receberam surfactante (até 4 doses de 150 mg/kg administradas a cada 6 horas em cerca de 20 minutos).

Em revisão por meta-análise, Soll e Dargaville concluem que em recém-nascidos com SAM com moderada a grave falência respiratória, a administração de surfactante reduz a necessidade de tratamento com ECMO<sup>41</sup>.

A lavagem pulmonar com surfactante diluído é uma outra forma, ainda experimental, de uso desta medicação. Esta técnica parece ser eficaz para aumentar a remoção de substâncias como o mecônio, em comparação com o soro fisiológico puro, e reduz o efeito da remoção do surfactante

dos pulmões pelo soro. Esta modalidade terapêutica tem sido estudada em modelos animais de síndrome de aspiração de mecônio<sup>42</sup> e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)<sup>43</sup> com aparentes efeitos benéficos. Lam e Yeung publicaram um estudo preliminar mostrando melhora significativa da função pulmonar em seis recém-nascidos com síndrome de aspiração de mecônio grave tratados com lavagem brônquica com 15 ml/kg de surfactante diluído (5 mg/100 ml de soro fisiológico) em alíquotas de 2 ml<sup>44</sup>. Mais recentemente, Wiswell et al.<sup>45</sup> publicaram um estudo multicêntrico, randomizado, tendo sido incluídos 15 recém-nascidos com SAM grave, tratados com lavagem pulmonar com um surfactante artificial, e 7 controles tratados convencionalmente. Houve uma tendência (não estatisticamente significativa) dos recém-nascidos tratados necessitarem de menos tempo de ventilação mecânica e terem melhores índices de oxigenação.

Claramente, um maior número de estudos mais amplos são necessários para determinar mais precisamente as indicações e a melhor forma de administração de surfactante em recém-nascidos com aspiração de mecônio grave. Novos surfactantes com preservação protéica ou adicionados de moléculas que possam impedir ou minimizar a inibição da ação do surfactante poderão determinar uma melhora significativa no prognóstico da SAM grave.

Pneumonia e sepsis afetam a função surfactante de diferentes maneiras: o dano à barreira alvéolo-capilar favorece a inundação do alvéolo com proteínas plasmáticas e outros produtos do sangue que são sabidamente inibidores da função surfactante<sup>46</sup>. A lesão da célula do tipo 2 compromete a produção e secreção do surfactante, e fosfolipases secretadas pela bactéria também são capazes de inibir a redução da tensão superficial do surfactante<sup>47</sup>.

Clinicamente, a experiência com a utilização de surfactante exógeno na pneumonia do recém-nascido é ainda limitada. Frequentemente os pacientes em que a SDR pode estar associada são prematuros. O raio X da pneumonia por *Streptococcus agalactiae* pode ter um padrão muito semelhante ao da SDR. Alguns estudos com pequeno número de casos mostraram uma melhora da oxigenação<sup>48</sup>, uma redução da pressão média de via aérea e da necessidade de oxigênio em recém-nascidos tratados<sup>49</sup>. Recentemente, tem ficado evidente o papel das proteínas surfactantes A e D, não presentes nos atuais surfactantes comercializados, na defesa do organismo contra a infecção. A adição dessas proteínas aos surfactantes exógenos, bem como a sua utilização para levar anticorpos específicos aos pulmões, poderá provavelmente constituir-se, num futuro próximo, em um importante avanço no tratamento das pneumonias neonatais.

A terapia com surfactante tem sido estudada em outros quadros clínicos do recém-nascido, como na hipoplasia pulmonar e na hérnia diafragmática. Algum efeito positivo, pelo menos transitório, tem sido notado. Os estudos são insuficientes para qualquer avaliação mais objetiva da terapia nestes casos.

Em resumo, a terapia com surfactante no recém-nascido fora da SDR permanece controversa. Mesmo na SDR, permanecem questões a serem respondidas. É importante, ainda, lembrar que a SDR também ocorre em recém-nascidos com mais de 37 ou 38 semanas e, portanto, o fato de um paciente ser a termo não exclui, de forma alguma, este diagnóstico.

Desta forma, nos primeiros dois dias de vida, a terapia com surfactante deve ser considerada no neonato com insuficiência respiratória grave, mesmo que o diagnóstico não seja SDR. O resultado clínico é muitas vezes surpreendente. Um dos principais problemas para a indicação de surfactante, nestas circunstâncias, é o custo da medicação, mas devemos lembrar que outras terapias de alto custo (ex. óxido nítrico) podem ser muitas vezes evitadas se o surfactante for utilizado. Além disso, o surfactante, de uma forma geral, é uma terapia muito segura.

### Uso de surfactante após o período neonatal

Em pacientes pediátricos, assim como em pacientes adultos, em várias condições se reconhece a alteração do sistema surfactante. A inibição é a causa mais comum desta alteração, mas a redução da produção também pode ocorrer em determinadas situações. Uma das maiores dificuldades no estudo das potenciais indicações da terapia com surfactante constitui-se nos custos da medicação. Esses custos são proporcionalmente aumentados à medida em que aumenta o peso do paciente.

Resposta clínica benéfica em pacientes com insuficiência respiratória de várias etiologias, fora do período neonatal, tem sido observada. Entretanto, a experiência com o uso de surfactante, nestas circunstâncias, é bastante limitada, até o momento. Permanece a expectativa de que novos produtos, mais resistentes à inibição surjam nos próximos anos e proporcionem melhores resultados.

### Bronquiolite viral grave

A bronquiolite viral aguda é a infecção pulmonar mais freqüente no lactente e é ocasionada, em cerca de 70 a 80% das vezes, pelo vírus respiratório sincicial.

A evolução clínica normalmente é benigna, mas em algumas situações especiais, a doença leva à internação hospitalar. Uma porcentagem de pacientes poderá desenvolver quadro grave de insuficiência respiratória aguda, sendo necessária a internação em UTI Pediátrica e o uso de suporte ventilatório invasivo. Os pacientes mais suscetíveis a quadros clínicos graves são os portadores de displasia broncopulmonar.

A lesão do pneumócito tipo II leva à disfunção qualitativa do surfactante, que contribui para o colapso alveolar e para o aumento da permeabilidade capilar, piorando, por inativação, a disfunção do surfactante<sup>50,51</sup>.

O tratamento com surfactante, nesta doença, foi proposto por sua potencialidade de estabilizar os bronquíolos terminais e alvéolos e melhorar as trocas gasosas.

Luchetti et al.<sup>52</sup> mostraram, em estudo randomizado em lactentes com bronquiolite viral aguda, melhora na oxigenação, diminuição na PaCO<sub>2</sub> e diminuição nos parâmetros do ventilador, com redução do tempo de suporte ventilatório invasivo e de internação.

Vitola et al.<sup>53</sup>, em nosso meio, descrevem a utilização de surfactante em um paciente com bronquiolite viral aguda grave que necessitava de elevados parâmetros ventilatórios para manter PaO<sub>2</sub> de 60-80 mmHg. A utilização de surfactante (Exosurf Glaxo – 50 mmHg) seguiu-se de melhora da oxigenação e possibilidade de diminuição dos parâmetros utilizados no paciente.

Os dados da literatura são escassos, mas são promissores em relação à utilização de surfactante em bronquiolites graves, como adjuvante na terapêutica, particularmente nos pneumopatas crônicos, como os do grupo com displasia broncopulmonar.

### Broncopneumonia

As ações patogênicas de vírus, bactérias e fungos podem levar a anormalidades nas diferentes frações (protéicas e fosfolipídicas) que compõe o surfactante, e na presença de processo inflamatório e edema intenso de vias aéreas inferiores, pode haver redução da sua produção.

Há descrição de melhora da hipoxemia em adultos<sup>54</sup>, bem como em recém-nascidos com processos pulmonares graves determinados pelo *Streptococcus* do grupo B<sup>55</sup>. Os dados ainda são pobres para qualquer indicação nesta patologia.

### Síndrome do desconforto respiratório agudo (SARA)

Ranieri e Shitsky descreveram as lesões clássicas induzidas pelo ventilador (LIPV). Entre elas, o aumento da permeabilidade epitelial e endotelial pulmonar, com a consequente alteração na produção de surfactante.

Vários estudos com lavado broncoalveolar demonstram alteração quantitativa do surfactante alveolar na SARA. Ocorre, também, inativação do surfactante por proteínas plasmáticas que passam para dentro dos alvéolos; o surfactante sofrerá inibição ou sofrerá alteração em sua formação estrutural ótima (alteração nos componentes fosfolipídicos ou protéicos), por ação de mediadores inflamatórios que estão sabidamente presentes na SARA. Ocorrerá incorporação do surfactante na membrana hialina que se forma, e teremos alterações na síntese e liberação do surfactante pela lesão do pneumócito tipo II.

Anzueto et al.<sup>56</sup>, em 1996, publicaram estudo controlado e randomizado de 725 casos de SARA com a utilização de surfactante na forma de aerossol, não tendo sido demons-

trado melhora na troca gasosa (oxigenação) ou na sobrevivência. O que se criticou neste artigo foi a forma aerossolizada de administrar o surfactante, que atinge os alvéolos em apenas 5% da dose ministrada.

Lopez-Herce, em 1999<sup>57</sup>, publicaram casuística com 20 crianças (13 com SARA e 7 com cardiopatia) em que ocorreu melhora significativa na relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  no índice de oxigenação pós-surfactante em 10 dos 13 pacientes com SARA. O mesmo efeito não ocorreu nos pacientes com cardiopatia. Estes autores fazem referência sobre os possíveis efeitos benéficos da precocidade de uso e sobre a forma de instilação direta na traquéia.

Willson e Zaritsky, em 1999<sup>58</sup>, em um estudo com 42 crianças com SARA, 21 tratadas e 21 controles, utilizaram uma dose de surfactante exógeno e obtiveram, no grupo tratado, uma melhora no índice de oxigenação e no índice de ventilação. O grupo tratado permaneceu 4,2 dias menos em suporte ventilatório com extubação mais precoce. A mortalidade foi de 11,9%.

Se ponderarmos a literatura em pacientes adultos, os dados falam mais a favor do uso de surfactante, com uma menor casuística com resultados pouco promissores.

### Surfactantes comerciais disponíveis

Vários são os preparados oferecidos mundialmente para utilização clínica. Os surfactantes comercializados nos últimos anos, no mercado brasileiro, são os derivados de extrato de pulmão de porco (Curosurf<sup>®</sup>), extrato de pulmão bovino (Survanta<sup>®</sup>), lavado de pulmão bovino (Alveofact<sup>®</sup>) e um surfactante artificial (Exosurf<sup>®</sup>). Os primeiros três contêm as proteínas do surfactante B e C, contudo as proteínas A e D são eliminadas no processo de produção. O último não contém proteínas associadas. Todos são eficazes no tratamento da SDR, porém os surfactantes naturais têm mostrado algumas vantagens na comparação com os artificiais. Na revisão atualizada comparando eficiência dos dois tipos de surfactante, Soll e Blanco concluem que os pacientes tratados com surfactantes naturais demonstram melhora mais rápida dos parâmetros ventilatórios, apresentam menos escape de ar e menor mortalidade<sup>59</sup>. Nos estudos avaliados, houve uma tendência a maior ocorrência de hemorragia ventricular, mas não quando consideradas somente as hemorragias mais graves. Os

autores sugeriram que os surfactantes naturais são preferíveis aos sintéticos no tratamento da SDR.

Tentativas de aprimorar os surfactantes sintéticos têm ocorrido com a adição de proteínas do surfactante, sendo possível uma modificação nestes resultados dentro de poucos anos. Na Tabela 1 são mostradas as características dos preparados mais comuns no nosso meio.

### Técnica de administração

A administração de surfactante é feita através de um tubo endotraqueal (que deve estar posicionado adequadamente), instilando-se o medicamento em uma ou mais alíquotas (em posição supina ou utilizando-se diferentes posições), conforme as orientações fornecidas por cada laboratório. Provavelmente o número de alíquotas em que o surfactante é administrado faça pouca diferença<sup>60</sup>, porém as recomendações seguem os protocolos com os quais cada produto foi testado. Entretanto, alguns surfactantes comerciais são relativamente muito diluídos, de forma que a aplicação em apenas uma alíquota pode prejudicar transitóriamente a ventilação. Pode ser administrado através de uma sonda passada pelo tubo endotraqueal ou diretamente no tubo, não parecendo haver diferença de resultados entre as duas técnicas.

O surfactante deve ser aquecido previamente, segurando-se o frasco na palma da mão. O tubo endotraqueal é desconectado brevemente do respirador (pode também ser administrado através de sistema em que não haja desconexão), devendo a instilação ser rápida (menos de 30 segundos), reconectando-se novamente o paciente ao respirador. A frequência cardíaca e a saturação transcutânea devem ser monitoradas durante o procedimento. Deve-se tentar evitar a aspiração do tubo endotraqueal por 6 horas após a administração da dose. Os parâmetros ventilatórios e a fração inspirada de oxigênio devem ser ajustados de acordo com as mudanças que ocorrerem nos minutos que seguem a administração da droga.

A administração através de nebulização foi tentada em algumas ocasiões, com demonstração de efeito benéfico em alguns estudos em animais. Porém, nenhuma forma de administração por aerossol mostrou-se adequada para substituir a forma de administração por instilação. O principal benefício seria o de evitar a intubação traqueal<sup>61</sup>.

**Tabela 1** - Características dos surfactantes atualmente disponíveis no mercado brasileiro

Surfactante	Laboratório	Frasco	Concentração	Dose recomendada
Curosurf <sup>®</sup>	Farmalab-Chiesi	1,5 e 3 ml	80 mg/ml	100 a 200 mg/kg
Survanta <sup>®</sup>	Abbott	8 ml	25 mg/ml	100 mg/kg
Alveofact <sup>®</sup>	Boeringer	1,2 ml	40 mg/ml	100 mg/kg
Exosurf <sup>®</sup>	Wellcome		13,5 mg/ml (DPPC)	5 ml/kg

Outros aspectos como técnicas ventilatórias e o recrutamento alveolar, juntamente com a terapia com surfactante, também podem ter impacto nos resultados da terapia.

### Conclusão

A terapia com surfactante exógeno não é ainda um tema esgotado, nem mesmo na SDR. Na prática clínica atual, a aspiração de mecônio e a falência respiratória devem ser consideradas indicações possíveis para uso de surfactante exógeno, especialmente nos dois primeiros dias de vida.

Após os primeiros dias de vida, as indicações são ainda mais obscuras. Os surfactantes podem ser ainda melhorados, sobretudo para resistir à inibição, e as formas de utilização em outras doenças que não a SDR deverão ser aperfeiçoadas. O tema permanece extremamente promissor como campo de pesquisa.

### Referências bibliográficas

- Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-23.
- Enhörning G, Robertson B. Lung expansion in the premature newborn rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 1972;50:55-66.
- Robertson B, Enhörning G. The alveolar lining of the premature newborn rabbit after pharyngeal deposition of surfactant. *Lab Invest* 1974;34:54-9.
- Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-9.
- Greenough A, Morley CJ, Wood S. Effect of artificial surfactant on lung function in preterm neonates. *Prog Respir Res* 1984;18:263-6.
- Halliday H, McClure G, Reid MMcD. Controlled trial of artificial surfactant to prevent respiratory distress syndrome. *Lancet* 1984;1:476-8.
- Ten Center Study Group. Ten centre trial of artificial surfactant in very premature babies. *BMJ* 1987;294:991-6.
- Enhörning G, Shennan A, Possmeyer F. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant. A randomized clinical trial. *Pediatrics* 1985;76:145-53.
- Halman M, Merritt TA, Jarvenpaa A, Gluck L. Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome. A randomized prospective clinical trial. *J Pediatr* 1985;106:963-9.
- Kwong M, Egan R, Notter R, Shapiro DL. Double-blind clinical trial of calf lung surfactant extract for the prevention of hyaline membrane disease in extremely premature infants. *Pediatrics* 1985;76:585-92.
- Shapiro DL, Notter R, Morin FC, Cox C. Double-blind, randomized trial of a calf lung surfactant extract administered at birth to very premature infants for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1985;76:593-9.
- Wilkinson A, Jenkins P, Jeffrey JA. Two controlled trials of dry artificial surfactant: early effects and later outcome in babies with surfactant deficiency. *Lancet* 1985;2:287-91.
- Soll RF. Natural surfactant extract treatment of RDS. In: Sinclair JL. Neonatal module of Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration: Issue 1. Oxford: Update Software; 1997.
- Soll RF. Synthetic surfactant treatment of RDS. In: Sinclair JL. Neonatal module of Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration: Issue 1. Oxford: Update software, 1997.
- Fiori RM, Diniz EMA, Lopez JMA. Surfactant replacement therapy: a multicentric trial comparing two dosage approaches. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997;68:55-63.
- Robertson B. Pathology and pathophysiology of neonatal surfactant deficiency. In: Robertson B. Amsterdam, Elsevier Science Publisher; 1984. p. 384-418.
- Jobe A, Ikegami M, Glatz T. Duration and characteristics of treatment of premature lambs with natural surfactant. *J Clin Invest* 1981;67:370-5.
- Fujiwara T, Robertson B. Pharmacology of exogenous surfactant. In: Robertson B, Van Golde LMG, Batenburg JJ. Pulmonary surfactant from molecular biology to clinical practice. Amsterdam: Elsevier Science Publisher; 1992. p. 561-592.
- Bevilacqua G, Parmigiani S, Robertson B and the Italian Collaborative Multicentre Study Group. Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth: a multicentre prospective randomized trial. *J Perinat Med* 1996;24:1-12.
- Dunn MS, Shennan AT, Zyack D, Possmeyer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis vs treatment. *Pediatrics* 1991;87:377-86.
- Egberts J, DeWinter JP, Sedin G, deKleine MJK, Broberger U, VanBel F, et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks gestation: a randomized trial. *Pediatrics* 1993;92:768-74.
- Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1993;92:90-8.
- Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubens LJ, Davis JM, Maniscalco WM, et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1991;324:865-71.
- Merritt TA, Hallman M, Berry C, Pohjavuori M, Edwards DK, Jaaskelainen J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth vs rescue administration in very low birthweight infants with lung immaturity. *J Pediatr* 1991;118:581-94.
- Walti H, Paris-Llado J, Breart G, Couchard M, and the French Collaborative Multicentre Study Group. Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks' gestation: a randomized multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. *Acta Paediatr* 1995;84(8):913-21.
- Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software; 1999.
- Jonson B. Ventilation patterns, surfactant and lung injury. *Biol Neonate* 1997;71 Suppl 1):13-17.
- Pattle RE, Robards GJ, Sutherland PD. Method for demonstrating difference between surface properties of sheep and human amniotic fluids, and attempting to predict human respiratory distress syndrome [proceedings]. *J Physiol* 1976;263:110-1.
- Chida S, Fujiwara T, Konishi M, Sasaki M. Stable microbubble test for predicting the risk of respiratory distress syndrome: II. Prospective evaluation of the test on amniotic fluid and gastric aspirate. *Eur J Pediatr* 1993;152:152-6.
- Fiori HH, Varela I, Fiori RM. Stable microbubble test and click test on gastric aspirates of preterm infants not ventilated at birth to predict respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2000; 77(1):21.

31. Wijnberger LDE, Huisjes AJM, Voorbij HAM, Franx A, Bruinse HW, Mol BWJ. The accuracy of lamellar body count and lecithin/sphingomyelin ratio in the prediction of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Brit J of Obstet Gynaecol* 2001;108:583-88.
32. Hallman M, Feldman BH, Kirkpatrick E, Gluck L. Absence of phosphatidylglycerol (PG) in respiratory distress syndrome in the newborn. Study of the minor surfactant phospholipids in newborns. *Pediatr Res* 1977;11(6):714-20.
33. Bourbon JR, Francoual J, Magny JF, Lindenbaum A, Leluc R, Dehan M. Changes in phospholipid composition of tracheal aspirates from newborns with hyaline membrane disease or transient tachypnoea. *Clin Chim Acta*. 1990;189:87-94.
34. Gross TL, Sokol RJ, Kwong MS, Wilson M, Kuhnert PM. Transient tachypnea of the newborn: the relationship to preterm delivery and significant neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(3):236-41.
35. Boo NY, Cheong KB, Lye MS, Zulfiqar MA. Usefulness of stable microbubble test of tracheal aspirate for diagnosis of neonatal respiratory distress syndrome. *J Paediatr Child Health* 1997;33:329-34.
36. Sun B, Cursted T, Song GW, Robertson B. Surfactant improves lung function and morphology in newborn rabbits with meconium aspiration. *Biol Neonate* 1993;63:96-104.
37. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *J Pediatr* 1998;132:40-7.
38. Diniz EMA, Fiori RM. Curosurf therapy in severe meconium aspiration syndrome. *Biol Neonate* 1995;67 Suppl 1:86.
39. Halliday HL, Speer, Robertson B. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant. *Eur. J Pediatr* 1996;155:1047.
40. Findlay RD, Tausch HW, Walter FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996;97:48-52.
41. Soll RF, Dargaville P. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term infants (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD002054 Review first published: Issue 2, 2000.
42. Paranka MS, Walsh WF, Stancombe BB. Surfactant lavage in the piglet model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res* 1992;31(6):625-8.
43. Balaraman V, Meister J, Ku TL. Lavage administration of dilute surfactants after acute lung injury in neonatal piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:12-7.
44. Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics* 1999;103:1014-18.
45. Wiswell TE, Knight GR, Finner NN, Donn SM, Desai H, Walsh WF, Sekar KC, 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.
46. Holm BA, Enhörning G, Notter RH. A biophysical mechanism by which plasma proteins inhibit lung surfactant activity. *Chem Phys Lipids* 1988;49:49-55.
47. Holm BA, Keicher L, Liu M. Inhibition of pulmonary surfactant function by phospholipases. *J Appl Physiol* 1991;71:317-21.
48. Auten RL, Notter RH, Kendig JW. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991;87:101-7.
49. Fetter WPF, Baerts W, Bos AP. Surfactant replacement therapy in neonates with respiratory failure due to bacterial sepsis. *Acta Paediatr* 1995;84:14-16.
50. Keer MH. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1115-8.
51. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996;75:133-6.
52. Lucchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesth Scand* 1998;42:805-10.
53. Vitola LS, Piva JP, Garcia PCR, Bruno F, Miranda AP, Martha VF. Surfactante exógeno no tratamento da bronquiolite viral grave. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77:143-7.
54. Mikawa K, Maekawa N. Selective intrabronchial instillation of surfactant in a patient with pneumonia: a preliminary report. *Eur Respir J* 1993;6:1563-6.
55. Herting E, Gefeller O, Robertson B, Land M, van Sorenden L, Harms K. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. *Pediatrics* 2000;106(3):957-64.
56. Anzueto A, Bauglman RP, Guntupalli KK. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:1417-21.
57. Lopez-Herce J, de Lucas N, Carrillo A, Bustinza A, Moral R. Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1999;80(3):248-52.
58. Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K, James RL, Conrad D, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network. *Crit Care Med* 1999;27(1):188-95.
59. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000511.
60. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, Lim MO, Knox I, Feldman BH, et al. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993;122(3):453-9.
61. Jobe AH. Techniques for administering surfactant. In: Robertson B, Tausch HW. *Surfactant Therapy for Lung Disease*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1995. p. 309-24.

Endereço para correspondência:

Dr. Norberto A. Freddi

Alameda Jaú, 759

CEP 01420-001 – São Paulo – SP

Tel.: (11) 288.4266 – Fax: (11) 288.5836

E-mail: nafreddi@uol.com.br