



## ARTIGO ORIGINAL

**Tratamento com surfactante pulmonar exógeno: um estudo multicêntrico comparativo entre duas diferentes doses iniciais***Surfactant replacement therapy: a multicentric trial comparing two dosage approaches***Renato Machado Fiori<sup>1</sup>, Arthur Lopes Gonçalves<sup>2</sup>, Conceição A. M. Segre<sup>3</sup>  
José Maria Andrade Lopes<sup>4</sup>, Wanda Tobias Marino<sup>5</sup>****Resumo**

Este é um estudo multicêntrico realizado em 7 Unidades Neonatais Brasileiras para comparar duas proposições de dose inicial (100 e 200 mg/kg de fosfolípidios) de um surfactante porcino (Curosurf) para o tratamento da Doença da Membrana Hialina Grave. A dose mais alta (dupla) produziu melhores resultados quanto à oxigenação do sangue arterial ( $p=0,02$ ), diminuindo o tempo em altas concentrações de oxigênio ( $p=0,004$ ), enquanto que o número de retratamentos necessários foi reduzido em mais da metade. O protocolo utilizado neste estudo previa o retratamento com uma  $FiO_2 \geq 0,40$ , em vez de  $> 0,21$ , como indicado em um amplo estudo recentemente publicado e que tinha as mesmas proposições de dose inicial. Isto levou a uma economia de mais de 40% de surfactante por paciente, com resultados aparentemente similares.

*J. Pediatr. (Rio). 1994; 70(3):152-156: síndrome do desconforto respiratório, surfactante.*

**Introdução**

Há hoje evidências incontestes de que a evolução e o prognóstico da “Doença da Membrana Hialina” (DMH) melhoram com a administração de surfactante pulmonar exógeno, tanto com a aplicação profilática, quanto com a aplicação terapêutica, quando a doença já está estabelecida<sup>1,2,3,4,5</sup>. Várias questões sobre a melhor forma de utilizar este tratamento não estão ainda respondidas. Uma destas questões refere-se à dose que produz os melhores resultados. Este estudo experimental multicêntrico, do qual apre-

**Abstract**

This is an interim analysis of a multicentric trial that took place in 7 Neonatal Units to compare two initial doses of exogenous pulmonary surfactant (100 mg/kg and 200 mg/kg of phospholipids) by using a porcine surfactant for the treatment of very severe Hyaline Membrane Disease. The initial higher dose produced better oxygenation of arterial blood, reducing the time in high oxygen concentrations, while retreatments were necessary in less than half of the infants receiving 200 mg/kg as initial dose. The protocol of this study allowed the administration of additional doses only when  $FiO_2$  was equal or greater than 0.40 instead of  $> 0.21$ , as in a large study recently published, where the same initial doses were given. This resulted in more than 40% reduction in the amount of surfactant administered, with apparently similar clinical outcome.

*J. Pediatr. (Rio). 1994; 70(3):152-156: respiratory distress syndrome, surfactant.*

sentamos aqui os dados referentes aos primeiros 50 casos, foi planejado para comparar os resultados de uma dose inicial de 200 mg de fosfolípidios/kg (dose alta) com os de uma dose inicial de 100 mg de fosfolípidios/kg (dose baixa). O surfactante usado nesta pesquisa é o derivado do extrato de pulmão de porco.

**Métodos**

O estudo foi realizado em sete Unidades de Tratamento Intensivo Neonatais (UTIN) brasileiras, utilizando-se um protocolo idêntico. Para a entrada no estudo, no momento da randomização, os recém-nascidos deveriam preencher os seguintes critérios: 1. ter peso de nascimento entre 700 e 2000 g; 2. ter manifestações clínicas e imagens radiológicas típicas de DMH; 3. estar em ventilação mecânica, necessitando uma fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ )  $\geq 0,60$  para manter uma  $P_aO_2$  entre 50 e 80 mmHg; 4. não ter menos de duas nem mais de quinze horas de vida no momento da aplicação da 1ª dose.

Não eram incluídos no estudo recém-nascidos que apresentassem; a) ruptura de membranas há mais de 3 semanas;

1. Professor Titular, Departamento de Pediatria, PUCRS. Chefe dos Serviços de Neonatologia do Hospital São Lucas e Mãe de Deus, Porto Alegre, RS.

2. Professor Adjunto, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

3. Chefe da Unidade Neonatal do Hospital Israelita Albert Einstein. Livre-Docente em Pediatria Neonatal pela Escola Paulista de Medicina.

4. Chefe do Departamento de Neonatologia, Hospital Fernandes Figueira. Diretor da Clínica Perinatal Laranjeiras.

5. Médica Chefe da Unidade Neonatal, Hospital Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha. Médica da UTI Neonatal do Hospital Israelita Albert Einstein.

b) hemorragia intraventricular grau III ou IV; c) asfixia severa e convulsões; d) anomalias congênitas importantes (cardiopatía congênita, mielomeningocele, etc...). Se os pacientes apresentassem pneumotórax, acidose metabólica, anemia, hipoglicemia ou choque séptico, estas condições deveriam estar estabilizadas antes de iniciar o tratamento com surfactante exógeno.

Através de uma lista de randomização contida em envelopes lacrados, os recém-nascidos eram divididos em 2 grupos estratificados por peso ao nascimento em duas faixas: 700 a 1200 g e 1201 e 2000 g. Os recém-nascidos do primeiro grupo (A) recebiam uma dose inicial dupla de 200 mg/kg de fosfolipídios, e os do grupo comparativo (B) recebiam uma dose inicial "standard" de 100 mg/kg. Subseqüentemente, os recém-nascidos de ambos os grupos recebiam uma 2ª dose 12 horas após a 1ª dose se, a este tempo, estivessem necessitando ainda de ventilação mecânica e de uma  $FiO_2 \geq 0,40$  para manter uma  $P_aO_2$  entre 50 e 80 mmHg, tendo sido prevista a possibilidade de uma 3ª dose se, 12 horas após a 2ª dose, o paciente continuasse em ventilação e necessitasse de uma  $FiO_2 \geq 0,40$ .

Os recém-nascidos eram ventilados de acordo com a rotina de cada UTIN. Hemograma e hemocultura eram obtidos rotineiramente, sendo outros exames realizados de acordo com a indicação clínica e rotina da Unidade.

O surfactante pulmonar porcino (Curosurf - Laboratórios Farmalab-Chiesi, Brasil), que é disponível em frascos prontos para uso, na concentração de 80 mg/ml, era mantido em refrigerador na temperatura de 2 a 8°C, sendo aquecidos a cerca de 37°C e agitados suavemente antes do uso com a finalidade de se obter uma suspensão uniforme. A droga era instilada através de tubo endotraqueal, em "bolus", com a criança em posição supina. Após a instilação, o recém-nascido era ventilado manualmente, por cerca de 1 minuto, com a mesma  $FiO_2$  utilizada anteriormente e, após, reconectado ao ventilador, ajustando-se os parâmetros de acordo com a determinação da saturação transcutânea de oxigênio, da expansão torácica e da gasometria arterial. Era recomendado que os pacientes não tivessem sua traquéia aspirada nas 6 horas subseqüentes à instilação da droga.

Após a randomização, gasometrias arteriais eram obtidas de rotina, imediatamente antes da administração da droga e 30 minutos após a mesma. Subseqüentemente, sangue para gasometria era colhido após 1, 6, 12, 24 e 36 horas. Gasometrias adicionais eram obtidas de acordo com a necessidade.

Além dos dados da gasometria, eram registrados, a cada coleta de sangue, em ambos os grupos de recém-nascidos, os seguintes dados para comparação:  $FiO_2$ , pico inspiratório de pressão e pressão arterial média. Os grupos foram também comparados com relação ao tempo total em oxigênio, ao tempo recebendo uma  $FiO_2 \geq 0,40$  e  $\geq 0,60$  e ao tempo total de ventilação mecânica. Comparou-se também a freqüência de complicações pulmonares e extra-pulmonares.

Estudo radiológico de rotina foi obtido antes da administração do surfactante e após, em um prazo de até 6 horas, para comparação com o inicial. Novo estudo radiológico era

obrigatoriamente realizado aos 28 dias. Radiografias de controle eram realizadas de acordo com a indicação clínica.

Este protocolo foi aprovado pelos Comitês de Ética dos hospitais participantes.

Nos casos em que houve necessidade de realizar comparações de proporções (complicações e mortalidade), foi utilizado o teste exato de Fisher. Para avaliar a diferença das médias da  $FiO_2$  e do índice de eficiência ventilatória ( $P_aO_2/FiO_2$ ) foi usado o teste não paramétrico de Mann Whitney. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados**

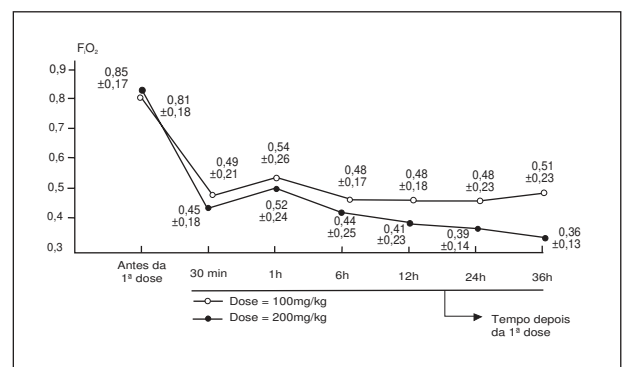
Os grupos A e B eram comparáveis no que se refere à idade gestacional, peso ao nascer e escore de Apgar a 1 e 5 minutos. (Quadro 1).

**Quadro 1** - Características dos grupos de dose alta (200 mg/kg) e dose baixa (100 mg/kg) - 50 recém-nascidos

	Primeira Dose 100 mg/kg	Primeira Dose 200 mg/kg
Nº de casos	30	20
Idade gestacional (semanas)	30,27+2,79	30,00+2,81
Peso ao Nascer (gramas)	1284,83+379,57	1247,90+295,58
Apgar a 1 minuto	4,85+2,63	5,58+2,29
Apgar a 5 minutos	6,85+2,09	6,95+2,44

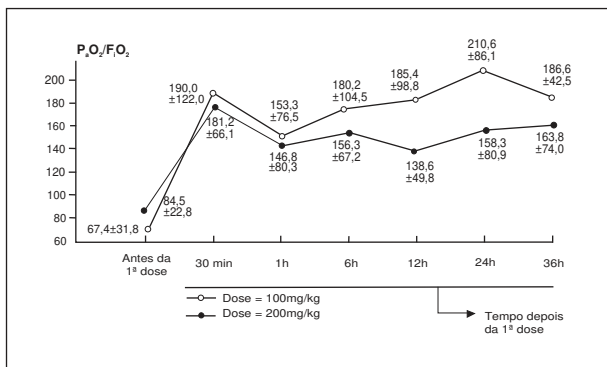
A necessidade média de oxigênio ( $FiO_2$ ) antes da 1ª dose de surfactante foi de  $0,85 \pm 0,17$  no grupo A (200 mg/kg) e  $0,81 \pm 0,17$  no grupo B (100 mg/kg), indicando gravidade similar do quadro respiratório. Nas horas subseqüentes à administração, a necessidade de oxigênio diminuiu nos 2 grupos, com  $FiO_2$  médias sempre inferiores no grupo A. O teste não paramétrico de Mann Whitney mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre as médias da  $FiO_2$  do grupo A e do grupo B (" $p$ "=0,01) (Figura 1).

**Figura 1** -  $FiO_2$  antes e depois da 1ª dose de extrato porcino, a vários intervalos de tempo (média ± DP)



Por outro lado, o índice de oxigenação utilizado neste estudo, a razão  $P_aO_2/FiO_2$ , foi progressivamente tornando-se maior no grupo A, indicando mais fácil oxigenação do sangue arterial, tendo a diferença mais marcada ocorrido 24 horas depois da administração da 1ª dose, quando o índice foi de  $210,63 \pm 86,6$  no grupo A e  $158,33 \pm 80,88$  no grupo B. Da mesma forma que para a  $FiO_2$ , o teste de Mann Withney mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo A e o grupo B, sendo o valor de “p” igual a 0,02 (Figura 2).

**Figura 2** -  $PaO_2/FiO_2$  antes e depois da 1ª dose de extrato porcino, a vários intervalos de tempo (média  $\pm$  DP)



Houve importantes diferenças entre os 2 grupos no tempo de exposição a concentrações altas de oxigênio (Figura 3).

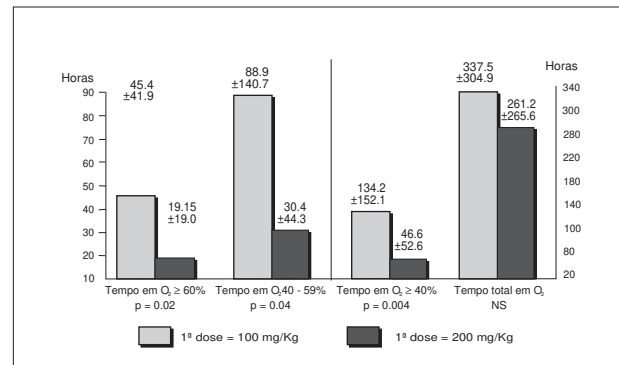
O tempo de exposição a concentrações de oxigênio, iguais ou maiores que 60% ( $FiO_2 \geq 0,60$ ), foi de  $19,15 \pm 19,0$  horas no grupo que recebeu dose inicial alta (200 mg/kg) e  $45,4 \pm 41,9$  horas no grupo que recebeu dose inicial baixa (100 mg/kg), sendo a diferença entre os dois grupos estatisticamente significativa (“p” = 0,02). O tempo de exposição a uma  $FiO_2$ , igual ou maior que 0,40, foi também menor no grupo A que no grupo B, sendo a diferença estatisticamente significativa ( $46,6 \pm 52,6$  e  $134,2 \pm 152,1$  horas, com um “p” = 0,004). Da mesma forma, o tempo com uma  $FiO_2$  entre 0,40 e 0,59 foi menor no grupo A ( $30,4 + 44,3$  e  $88,9 + 140,7$  horas, com um valor de “p” = 0,04). Entretanto, o tempo total de exposição ao oxigênio, embora revelando uma diferença média de 76 horas, não atingiu ainda significância estatística. (grupo A:  $261,2 \pm 265,6$  horas e grupo B  $337,5 \pm 304,9$  horas).

Por outro lado, a duração média da ventilação mecânica nos sobreviventes foi similar em ambos os grupos ( $188,0 \pm 187,9$  no grupo de 100 mg/kg e  $207,1 \pm 216,3$  no grupo de 200 mg/kg).

O quadro 2 mostra a frequência de complicações em ambos os grupos. Não foi observada, neste estudo, diferença estatisticamente significativa entre eles, e a mortalidade foi exatamente igual (20%).

Em relação à frequência de retratamento, 15% (3/20) dos pacientes do grupo com a dose inicial dupla e 33,3% (10/30)

**Figura 2** - Tempo de exposição ao oxigênio com 100 mg/kg e 200 mg/kg de extrato porcino como primeira dose.



dos tratados com a dose inicial padrão de 100 mg/kg necessitaram de uma 2ª dose, e nenhum paciente dos dois grupos necessitou de uma 3ª dose. O grupo de dose inicial de 100 mg/kg recebeu, em média, 1,33 doses, perfazendo uma dose total média de 133,3 mg/kg por paciente, enquanto que o grupo de 200 mg/kg recebeu 1,15 doses, perfazendo uma dose total média de 215 mg/kg/paciente.

**Quadro 2** - Mortalidade e complicações registradas na evolução aos 28 dias de idade

Complicações, N° (%)	100 mg/kg	200 mg/kg
Enfisema pulmonar	4/30 (13,3%)	2/20 (10%)
Pneumotórax	8/30 (26,7%)	3/20 (15%)
Hemorragia pulmonar	2/30 (6,7%)	1/20 (5%)
Hemorragia cerebral	10/30 (33,3%)	4/20 (20%)
Canal arterial patente	11/30 (36,7%)	11/20 (55%)
Displasia broncopulmonar (DBP)	7/30 (23,3%)	3/20 (15%)
Enterocolite necrosante	1/30 (3,3%)	0/20 (0%)
Mortalidade	6/30 (20,0%)	4/20 (20%)
Mortalidade/DBP	13/30 (43,3%)	7/20 (35%)

## Discussão

Independentemente do recém-nascido ter recebido 100 ou 200 mg/kg do surfactante, a administração da dose inicial produziu rápida melhora da função pulmonar, demonstrada por um aumento importante do índice de eficiência respiratória ( $P_aO_2/FiO_2$ ) e por uma redução significativa da  $FiO_2$ , necessária para manter uma  $P_aO_2$  adequada.

O grupo de recém-nascidos que recebeu dose inicial alta tinha, em média, peso ao nascer um pouco menor, necessitava menos oxigênio e apresentava um índice de eficiência ventilatória menor (p=0,07) que o grupo que recebeu a dose de 100 mg/kg. Embora não houvesse diferença estatisticamente significativa, todas as diferenças mostraram uma tendência para uma maior gravidade no grupo que recebeu dose alta.



Entretanto, após a administração da dose inicial de surfactante, aqueles que receberam 200 mg/kg mostraram uma melhor relação  $P_aO_2/FiO_2$ , aumentando a diferença em relação aos que receberam 100 mg/kg até 24 horas. Paralelamente, houve uma progressiva diminuição da necessidade de oxigênio nos recém-nascidos que receberam dose mais elevada, sugerindo que 200 mg/kg de fosfolipídios sejam mais eficazes para melhorar a oxigenação nas horas que se seguem à administração da medicação.

Já há alguns anos, Konishi e colaboradores<sup>6</sup> haviam demonstrado que 120 mg/kg do surfactante bovino TA produzia melhores benefícios que 60 mg/kg. Os protocolos recentes para uso de surfactantes pulmonares bovinos têm recomendado a dose de 90<sup>7</sup> ou 100 mg/kg<sup>8</sup>. A maior concentração do surfactante porcino (80 mg/ml) permitiu ao Grupo de Estudo Colaborativo Multicêntrico Europeu administrar, com sucesso, uma dose única de 200 mg/kg no tratamento da DMH grave<sup>1</sup>. Halliday e colaboradores, em um amplo estudo recentemente publicado<sup>9</sup>, compararam uma dosagem cumulativa alta (dose inicial de 200 mg/kg seguida de mais até 4 doses de 100 mg/kg) com uma dosagem cumulativa mais baixa (dose inicial de 100 mg/kg seguida de mais até duas doses de 100 mg), não encontrando diferença significativa no resultado clínico final. Entretanto, a mesma diferença por nós encontrada na oxigenação pós instilação a favor da dose de 200 mg/kg foi também observada neste estudo de Halliday e colaboradores.

Na mesma direção dos dados obtidos em relação ao índice de eficiência ventilatória ( $P_aO_2/FiO_2$ ) e à necessidade de oxigênio ( $FiO_2$ ) foram os resultados obtidos em relação ao tempo de uso de concentrações altas de oxigênio. Os recém-nascidos que receberam uma dose inicial de 200 mg/kg claramente ficaram menos tempo em concentrações elevadas de oxigênio que o grupo que recebeu 100 mg/kg. Halliday e colaboradores, no mesmo estudo anteriormente mencionado, não observaram esta diferença. Isto se deve, provavelmente, ao fato de que naquele estudo o critério de retratamento era a necessidade de uma  $FiO_2 > 0,21$ , o que levou à administração de uma segunda dose em 77,4% e de uma terceira dose em 62% dos pacientes no grupo de 100 mg/kg e a uma segunda e terceira doses em 69,1% e 54,2%, respectivamente, no grupo de 200 mg/kg, enquanto que em nosso protocolo o retratamento só era feito com uma  $FiO_2 \geq 0,40$ , o que certamente explica o menor percentual de doses adicionais (2ª dose em 33,3% e 15 nos grupos de 100 e 200 mg/kg, respectivamente).

Teoricamente, um menor tempo em concentrações elevadas de oxigênio poderia significar uma vantagem no que se refere à diminuição do dano bronco-pulmonar crônico. Da mesma forma, a diminuição do número de procedimentos de administração da droga seria uma vantagem adicional importante.

O número de pacientes aqui representados é relativamente pequeno para que se possa tirar conclusões definitivas quanto a possíveis diferenças na morbimortalidade. A mortalidade foi exatamente igual nos dois grupos e, praticamen-

te, idêntica à reportada no estudo do European Collaborative Multicentre Group, de Halliday e colaboradores, mas os números referentes às complicações mostram uma tendência favorável, entretanto sem significância estatística, ao grupo que recebeu dose inicial dupla de surfactante pulmonar. Houve neste grupo menos pneumotórax, menos displasia bronco-pulmonar e uma maior frequência de “ductus arteriosus” patente, que indica, provavelmente, uma diminuição mais significativa da resistência pulmonar.

A utilização deste protocolo, similar ao do European Collaborative Multicentre Group, publicado por Halliday e colaboradores, mas com uma importante diferença no critério de retratamento ( $FiO_2 \geq 0,40$  contra uma  $FiO_2 > 0,21$ ), levou a uma significativa redução de mais de 40% na quantidade de surfactante utilizado. Em nosso estudo, a dose total média foi de 133 e 215 mg por/kg por paciente, nos grupos com dose inicial de 100 e 200 mg/kg, respectivamente, tendo sido de 242 e 380 mg/kg por paciente no estudo do European Collaborative Multicentre Group. A implicação econômica desta diferença é óbvia.

Pode-se concluir deste estudo que a administração de uma dose dupla de surfactante (200 mg/kg) em recém-nascidos com DMH grave produz melhores resultados, comparando-se com uma dose padrão de 100 mg/kg, quanto à repercussão na oxigenação do sangue arterial, reduzindo o tempo em concentrações altas de oxigênio. Paralelamente, o número de retratamentos se reduz a menos da metade. Se isso tem influência no resultado final (mortalidade e complicações) nas condições deste protocolo que indica o retratamento com uma  $FiO_2 \geq 0,40$ , ainda não pode ser respondido. É provável que a reconstituição completa do “pool” total do surfactante alveolar, obtida com administração de 200 mg/kg de fosfolipídios, represente a base fisiológica das diferenças observadas.

Por outro lado, a utilização deste protocolo terapêutico reduz significativamente a dose total necessária de surfactante administrado, com resultados aparentemente similares.

### Hospitais e pesquisadores participantes

(Hospitais listados em ordem de acordo com o número de recém-nascidos admitidos no estudo)

**Hospital São Lucas - Porto Alegre** - Jorge Luz, Luza Paniz, Manuel R. Pereira, Mara Lopes Velho, Paulo Nader, Renato M. Fiori, Rosane Riograndense, Sandra Adegas.

**Hospital de Clínicas - Ribeirão Preto** - Salim M. Jorge, Francisco E. Martinez, Maria Lúcia S. Ferlim, Marisa M. Mussi-Pinhata.

**Hospital Vila Nova Cachoeirinha - São Paulo** - Wanda T. Marino, Ana C. M. Almeida, Edemir F. Candelária, Cláudia M. P. Vital, Lia V. R. Demenato, Jandira M. R. Emílio, Nadya S. G. Matsuda, Arlindo F. Junior, Marcos V. G. da Cunha

**Instituto Fernandes Figueira - Rio de Janeiro** - José Maria Andrade Lopes, Manoel de Carvalho.

**Hospital Mãe de Deus - Porto Alegre** - Adriane Maiole, Alberto Sanseverino, Desirée Wolkmer, Eunice Gus, Dóris Milman, Ércio A. de Oliveira Filho, Janine Michielin, Manuel Ribeiro, Renato M. Fiori, Tania Beatricci.

**Hospital Albert Einstein** - Jorge I. Huberman, Maria R. Guillaumon, Antônio J. Sanches, Vitor Nudelman, Regina Chiarini Zanetta, Zuleica Azevedo, Cesar Pereira Liro, Rosana V. de Lima, Josiane Carignano, Herman Grinfeld, Mariano da Silveira Gomes.

**Clínica Perinatal Laranjeiras** - José Maria Andrade Lopes, Manoel de Carvalho.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem aos doutores Bengt Robertson, Henry Halliday e Giulio Bevilacqua por sua assistência na elaboração do protocolo, e aos doutores Carlo Oliani e Sergio Bricarello, por sua colaboração no desenvolvimento da pesquisa.

#### Referências bibliográficas

1. Collaborative European Group: Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988; 82:683-691.
2. Corbet, A, Bucciarelli, R, Goldman, S et alii: Decreased mortality rate among small premature infants treated with a single dose of synthetic surfactant: A multicenter controlled trial. American Exosurf Pediatric Study Group I. *J. Pediatr.* 1991; 118:277-284.
3. Gortner, L, Bernsau, U, Hellwege, HH et alii. A multicenter randomized controlled of bovine surfactant for prevention of respiratory distress syndrome. *Lung* 1990; 168:864-869.
4. Kendig, JW, Notter, RH, Cox, C et alii. A comparison of surfactant immediate prophylaxis and as a rescue therapy in newborns less than 30 weeks gestation. *New Eng. J. Med.* 1991; 324: 865-871.
5. The OSIRIS collaborative study: Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant - The judgement of OSIRIS. *Lancet* 1992; 340:1363-1369.
6. Konishi, M, Fujiwara, T, Naito, T et alii. Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome. A multi-centre, randomized clinical trial: comparison of high versus low-dose of Surfactant TA. *Eur. J. Pediatr* 1988; 147:20-25.
7. Kendig, JW, Notter, RH, Cox, C e Shapiro, DL. Surfactant replacement therapy at birth: final analysis of a clinical trial and comparisons with similar trials. *Pediatrics* 1988; 82:756-762.
8. Investigational Drug Brochure for Survanta (Beractant). Ross Laboratories Division of Abbott Laboratories, Columbus, Ohio; revisado em Agosto 1989.
9. Halliday, WO, Tarnow-Mordi, JD, Corcoran, CC et alii: European Collaborative Multicentre Group. Multicentre randomized trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Am J Dis Child* 1983; 69:276-280.