



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

GILBERTO CARLOS PIRES DA ROSA

***DOENÇA DAS MEMBRANAS HIALINAS: UMA
REVISÃO GLOBAL SOBRE A DOENÇA E SUA
ABORDAGEM NA ATUALIDADE***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA JENI CANHA ALCOBIO MATIAS
DOUTORA JOANA MARIA PINTO MESQUITA DA SILVA**

OUTUBRO/2011

***Doença das membranas hialinas:
uma revisão global sobre a doença e sua
abordagem na atualidade***

Autor: Gilberto Carlos Pires da Rosa

Trabalho realizado sob orientação de:
Professora Doutora Jeni Canha Alcobio Matias
Doutora Joana Maria Pinto Mesquita da Silva

Estudante do Mestrado Integrado em Medicina da
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua Dom José I, nº19 4ºEsquerdo, 3800-143 Aveiro

E-mail:gilbertopiresrosa@gmail.com

*Trabalho apresentado à Universidade de Coimbra para
cumprimento dos requisitos necessários para obtenção do
grau de Mestre em Medicina, sob orientação científica da
Professora Doutora Jeni Canha Alcobio Matias e
co-orientação da
Doutora Joana Maria Pinto Mesquita da Silva*

ÍNDICE

LISTAGEM DE ABREVIATURAS.....	1
RESUMO	3
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	7
OBJETIVOS.....	9
MÉTODOS	10
DESENVOLVIMENTO	10
DOENÇA DAS MEMBRANAS HIALINAS	
EPIDEMIOLOGIA	10
FISIOPATOLOGIA	12
ETIOLOGIA	16
CLÍNICA E DIAGNÓSTICO.....	21

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	24
Causas extra-pulmonares.....	24
Causas Pulmonares.....	30
ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS	34
Administração pré-natal e pós-natal de corticosteróides.....	35
Administração de surfatante exógeno	39
Tipos de preparação.....	40
Timing da administração de surfatante	46
Doses de surfatante e múltiplas administrações	50
Modo de administração do surfatante	52
Perspetivas futuras.....	53
O papel dos diferentes tipos de ventilação na abordagem da DMH	55
Ventilação não invasiva	55
Ventilação invasiva.....	58
Redução da duração da ventilação mecânica e melhoria do prognóstico.....	63
Hipercápnia permissiva	65
Suplementação de oxigénio após a estabilização.....	66
Óxido nítrico inalado (iNO).....	67
Perspetivas futuras.....	69
CONCLUSÃO	72
AGRADECIMENTOS.....	75
BIBLIOGRAFIA.....	76

LISTAGEM DE ABREVIATURAS

CPAP - *Continuous Positive Airway Pressure*

CRF – Capacidade Residual Funcional

DBP – Displasia Broncopulmonar

DMC – *Data Monitoring Committees*

DMH – Doença das Membranas Hialinas

DPFC – Dipalmitoil de Fosfatidilcolina

EGF – Fator de Crescimento Epidermóide

FiO₂ – Fração Inspirada de Oxigênio

HFJV – Ventilação de Alta Frequência a Jato

HFOV – Ventilação Oscilatória de Alta Frequência

HIV – Hemorragia Intraventricular

IC – Intervalo de Confiança

IMV – Ventilação Intermitente Mandatória

iNO – Óxido Nítrico Inalado

LPV – Leucomalácia Periventricular

NAVA – *Neurally Adjusted Ventilatory Assist*

NIPPV – *Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation*

OR: *Odds ratio*

PaCO₂ – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono Arterial

PC – Fosfatidilcolina

PG – Fosfatidilglicerol

PE – Fosfatidiletanolamina

PI – Fosfatidilinositol

PPHN – Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido

PSV – Ventilação de Pressão de Suporte

PTV – *Patient-Triggered Ventilation*

ROP – Retinopatia da Prematuridade

RR – Risco Relativo

SAM – Síndrome de Aspiração Meconial

SIMV – Ventilação Intermitente Mandatória Sincronizada

SFTPA – Gene codificador da SP-A

SFTPB – Gene codificador da SP-B

SFTPC – Gene codificador da SP-C

SP-A – Proteína de Surfatante A

SP-B – Proteína de Surfatante B

SP-C – Proteína de Surfatante C

SP-D – Proteína de Surfatante D

SNC – Sistema Nervoso Central

TTRN – Taquipneia Transitória do Recém-Nascido

UCIN – Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

VM - Ventilação Mecânica

VPC – Ventilação a Pressão Controlada

VVC – Ventilação a Volume Controlado

VVG – Ventilação a Volume Garantido

RESUMO

Introdução – A doença das membranas hialinas, causa mais comum de dificuldade respiratória em prematuros, constitui uma entidade clínica de importância marcada em neonatologia, pela mortalidade e, especialmente, morbidade, que ainda representa.

Objetivos – Este trabalho tem como propósito realizar uma revisão da literatura sobre a doença das membranas hialinas nas suas vertentes: epidemiologia, fisiopatologia, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. No domínio da abordagem terapêutica, pretende-se sistematizar as diferentes estratégias de tratamento, na tentativa de estipular as situações, os “*timings*” e os protocolos adequados a cada uma delas, bem como enunciar novas ou melhoradas terapias resultantes de investigações recentes.

Métodos - Foi executada uma pesquisa em bases de dados bibliográficas, nomeadamente Pubmed e Medline, selecionando-se os artigos de relevância mais notória.

Desenvolvimento – A gênese da patologia relaciona-se com um déficit na síntese de surfatante ou à sua inativação, estando associada a fatores de risco como a prematuridade, diabetes materna, sexo masculino e o parto por cesariana. Distúrbios e polimorfismos genéticos contribuem também para a etiologia da doença. Clinicamente, são característicos os sinais precoces de dificuldade respiratória que, aliados a achados radiológicos sugestivos, permitem o estabelecimento do diagnóstico. No domínio da terapêutica, o arsenal disponível inclui o uso de corticosteróides no período pré-natal, a administração de surfatante exógeno de origem natural ou sintética e o suporte ventilatório com diversas modalidades invasivas e não invasivas, aliado a estratégias que visam a redução da sua duração, como a hipercápnia permissiva e uma adequada suplementação de oxigénio. Como complemento à terapêutica,

destacam-se algumas técnicas auxiliares, incluindo a administração de cafeína e de óxido nítrico inalado. A administração de corticosteróides no período pré-natal demonstra benefícios categóricos. Os surfatantes naturais, embora mantendo-se como opção preferencial, sofrem concorrência de novos surfatantes sintéticos mais eficazes. As modalidades de suporte ventilatório tornam-se cada vez menos invasivas e lesivas a nível pulmonar, integrando estratégias para reduzir a sua duração. No campo das técnicas auxiliares, a cafeína demonstra benefícios associados, mas o óxido nítrico revela-se como uma terapêutica generalizada ineficaz.

Conclusão – A abordagem da doença das membranas hialinas passa pela acertada conjugação destas diferentes terapêuticas. Na sua adequada sinergia, aliada a adições ou melhorias em cada um dos domínios do tratamento provenientes de investigações em curso, encontra-se o caminho a seguir no sentido da obtenção de um melhor prognóstico associado à patologia.

Palavras-chave: doença das membranas hialinas; epidemiologia; fisiopatologia; etiologia; clínica; diagnóstico; tratamento; corticosteróides pré-natais; surfatante exógeno; estratégias de ventilação;

ABSTRACT

Introduction – Respiratory distress syndrome is the most common cause of respiratory distress in preterm newborns, assuming itself as a significant clinical entity in neonatology, due to the relevant mortality and, specially, high levels of morbidity associated with the pathology.

Objectives – The purpose of this review is to collect and analyze the state of knowledge on this disease regarding its epidemiology, physiopathology, etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. Concerning the therapeutical management, the main intention is to systematize the available strategies, by determining the situations, timings and protocols that are adequate to each solution, as well as to reveal new or improved therapies resulting from recent investigations.

Methods - A search was conducted in bibliographic databases, namely Pubmed and Medline, where the articles of noteworthy relevance were selected.

Development– The physiopathology of the disease is related with a deficit in surfactant synthesis or its inactivation, aggravated by risk factors such as prematurity, maternal diabetes, male gender, asphyxia, multiple pregnancies and caesarean route of delivery. Genetic disorders and polymorphisms also contribute to the etiology of the disease. Clinically, the typical manifestation consists of early respiratory distress, which combined with suggestive radiological finding allows the establishment of the diagnosis. In terms of treatment, the available range includes the use of antenatal corticosteroids, the administration of natural or synthetic exogenous surfactant preparations and invasive and non-invasive ventilation, together with strategies to reduce its duration, such as permissive hypercapnia and an adequate oxygen supplementation. As a complement these therapies, there are some auxiliary cares, including caffeine administration and the use of inhaled nitric oxide. The administration of antenatal corticosteroids demonstrates clear benefits. While natural surfactants are still the standard choice, new synthetic surfactants seem to rival them in terms of efficacy. Ventilation support is becoming less invasive and aggressive towards the lung, also integrating strategies

to decrease its duration. Concerning the auxiliary care, caffeine administration shows positive effects, while nitric oxide proves to be ineffective as a standard therapy.

Conclusion – The management of respiratory distress syndrome involves the correct coordination of the various available therapies. In the proper synchronization of these options, together with the additions or improvements resulting from ongoing investigations, lies the right path towards obtaining a better prognosis concerning this disease.

Key words: Respiratory distress syndrome; epidemiology; physiopatology; etiology; clinical manifestations; diagnosis; treatment; antenatal corticosteroids; exogenous surfactant; ventilation strategies;

INTRODUÇÃO

A doença das membranas hialinas (DMH) é a causa mais comum de dificuldade respiratória em prematuros (Hermansen e Lorah (2007)). Deve-se à imaturidade das superfícies alveolares, aliada à imaturidade estrutural do pulmão. A clínica da patologia inicia-se após o nascimento, agravando-se no decorrer dos primeiros 2 dias de vida e, caso não seja realizado qualquer tratamento, pode ocorrer morte por hipóxia progressiva e falência respiratória. Embora maioritariamente relacionada com a prematuridade, não se encontra limitada a estes recém-nascidos, ocorrendo também em idades gestacionais mais avançadas (Sweet et al. (2010)).

A descrição dos primeiros casos de sintomatologia correspondente a DMH remonta à segunda metade do século dezanove, por obstetras ingleses, franceses e alemães. Em 1929 Kurt Von Neergard, ao estudar modelos animais, teorizou acerca da importância da tensão superficial alveolar na expansão e colapso pulmonares em recém-nascidos e, mais tarde, Pattle (1955), e Clements (1957), descreveram, independentemente, a presença de uma película redutora da tensão superficial nos alvéolos. Finalmente, Avery e Mead (1959) demonstraram níveis diminuídos de surfatante em recém-nascidos com DMH.

A DMH mantém-se como uma entidade clínica relevante na neonatologia atual, pois apesar dos consideráveis avanços na abordagem desta patologia, ainda se observam valores significativos de mortalidade e, especialmente, de morbidade. Embora seja difícil categorizar as sequelas como consequência da DMH, do seu tratamento, ou da própria condição de prematuro, sobreviventes de casos de formas mais severas da doença ou de limitações das terapêuticas utilizadas, têm evidenciado elevado número de complicações.

Nestas estão incluídas a hemorragia intracraniana, o canal arterial patente (CAP), a hemorragia pulmonar, a sépsis e a displasia broncopulmonar (DBP) (Fonaroff et al. (2006)).

OBJETIVOS

Apesar dos avanços significativos já verificados no conhecimento desta patologia, muitas questões, do ponto de vista etiológico à abordagem da própria doença, continuam a gerar dúvidas e incertezas. Devido ao prognóstico nefasto na ausência de devido suporte, a rápida identificação da doença e a instituição de uma terapêutica adequada são de preponderante importância para a sobrevivência do recém-nascido.

Este trabalho de revisão pretende, primeiramente, abordar na globalidade a DMH do ponto de vista da sua epidemiologia, fisiopatologia, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e, finalmente, terapêutica.

A temática da instituição apropriada da terapêutica será a mais extensivamente aprofundada, consistindo no objectivo principal deste trabalho, uma vez que, embora o arsenal curativo disponível seja vasto e eficiente, ainda subsistem incertezas no âmbito da sua aplicação. Por um lado, porque não são consensuais as situações em que se determina existir real necessidade de tratamento, e quando esta está presente, a opção pelas diferentes opções terapêuticas nem sempre é clara. Adicionalmente, as doses, o *timing*, e os protocolos de administração de certas terapêuticas carecem de optimização comprovada, bem como a instituição de certas medidas terapêuticas auxiliares, que requerem sustentação científica mais sólida. Por fim, é relevante ter em conta novas terapias resultantes de investigações recentes e o seu possível contributo para a resolução desta patologia.

Pretende-se assim tentar determinar, com a maior evidência científica, a abordagem mais correta e adequada da doença com base nos dados da literatura atual.

MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa em bases de dados bibliográficas, nomeadamente PubMed e Medline, selecionando-se os artigos de relevância mais notória.

DESENVOLVIMENTO

EPIDEMIOLOGIA

A probabilidade de ocorrência da DMH diminui com o progredir da gestação. Dados do EuroNeoSat de 2006 reportam uma incidência de 91% no intervalo compreendido entre as 23 e 25 semanas, 88% entre as 26 e 27 semanas, 74% entre as 28-29 semanas e 52% entre as 30 e 31 semanas (Valls i Soler et al. (2006)). Dados de um estudo de Stevens e Sinkin (2007) demonstram a presença de DMH em pelo menos 60% dos bebés nascidos previamente às 28 semanas de gestação, aproximadamente em 30% dos bebés nascidos antes das 30 semanas de gestação e em menos de 5% dos bebés de termo.

São diversos os fatores de risco descritos que contribuem tanto para o aumento da incidência, como para a própria gravidade da doença. Dentro deste grupo incluem-se a diabetes materna (que acarreta um risco de desenvolvimento da patologia 6 vezes superior, conseqüente a um atraso na maturação pulmonar) (Cowett (2002)), o sexo masculino (Hermansen e Lorah (2007), López-Candiani et al. (2010)), a asfixia perinatal, a hipotermia, gestações múltiplas (Warren e Anderson (2010)) e o parto por cesariana (López-Candiani et al. (2010)). Por outro lado, certos fatores diminuem a incidência, tais como a ruptura prematura

de membranas, a dependência de narcóticos e a exposição a corticosteróides pouco antes de um parto pré-termo (López-Candiani et al. (2010)).

Relativamente à relação entre o tabaco (mãe fumadora durante a gravidez) e esta patologia, os estudos são relativamente escassos (Salihu et al. (2005)). Estudos por Curet et al. (1983) e White et al. (1986) obtiveram resultados similares, com uma incidência superior de DMH em recém-nascidos de mães não fumadoras. Mais recentemente, um estudo de Salihu et al. (2005), em gravidezes triplas, não encontrou associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis. Este facto pode estar relacionado com o frequente nascimento pré-termo de trigémeos (em 90% dos casos) (Alexander et al. (1998)), representando estes à partida uma população de risco para a DMH, sendo assim atenuado pelo parto precoce o possível efeito protetor do tabaco verificado nas gravidezes únicas.

Outro fator tem gerado opiniões contraditórias: a pré-eclâmpsia materna. Comummente, assume-se que situações de stress fetal crónico resultam num aumento da produção de cortisol fetal, acarretando uma aceleração da maturação pulmonar e, assim, um menor risco de DMH (Chang et al. (2004)). No entanto, mais recentemente, numerosos estudos falharam em demonstrar qualquer papel protetor da pré-eclâmpsia na progressão da DMH (Chang et al. (2004)). Um estudo de Carvalho et al. (1997), envolvendo 542 recém-nascidos de gestações entre as 28 e 32 semanas, demonstrou que recém-nascidos pré-termo filhos de mães com pré-eclâmpsia têm essencialmente o mesmo risco de desenvolver DMH comparativamente com filhos de mães normotensas. O estudo de coorte de Chang et al. (2004), contemplando um total de 3835 recém-nascidos de gestações entre as 24 e as 37 semanas, dos quais 814 correspondiam a filhos de mães com pré-eclâmpsia, revelou um aumento da incidência de DMH neste grupo. Este aumento foi particularmente notório antes das 32 semanas (com um *Odds Ratio* de 1.93). López-Candiani et al., em 2010, debruçaram-se sobre fatores associados a mortalidade em 257 recém nascidos com dificuldade respiratória

por deficiência de produção de surfatante, reportando a pré-eclâmpsia como o mais frequente antecedente materno (em cerca de 13,5% dos casos). Como explicação é apresentado o fato de que, perante uma crise hipertensiva, pode impor-se a interrupção precoce da gravidez, impedindo assim a aceleração da maturação pulmonar que este processo de stress crónico acarretaria.

FISIOPATOLOGIA

Avery e Mead (1959) foram os primeiros autores a reportar a contribuição da insuficiência de surfatante para a patogénese da DMH. Esta deficiência pode ser devida a um decréscimo na síntese de surfatante, a secreção deficiente de surfatante por pneumócitos do tipo II imaturos ou à inativação do mesmo por moléculas inibitórias (Holm et al. (1997)).

Como consequência, assiste-se a um aumento na tensão de superfície alveolar e uma diminuição da *compliance*. A atelectasia resultante causa vasoconstricção pulmonar, hipoperfusão e isquémia do tecido pulmonar (Hermansen e Lorah (2007)). A hipoventilação alveolar leva a hipoxémia e hipóxia tecidual com aumento da glicólise anaeróbia e acidose metabólica. Resultante da combinação de epitélio descamado e de exsudato proteináceo alveolar eosinófilo gerado pelo aumento da permeabilidade capilar e edema, formam-se as membranas hialinas, um achado histopatológico (López-Candiani et al. (2010)).

Surfatante Pulmonar

O surfatante pulmonar consiste num complexo material quimicamente heterogéneo essencial no normal desenvolvimento pulmonar, cujas propriedades redutoras da tensão

superficial foram descritas por Pattle (1955). Esta característica previne o colapso dos alvéolos no decurso das baixas pressões transpulmonares presentes durante a expiração.

O surfatante é composto, em termos de peso, por 80-90% de fosfolípidos e 10% de proteínas (Dobbs (1989)) (Tabela 1). Os componentes fosfolipídicos maioritários são a fosfatidilcolina (PC), o fosfatidilglicerol (PG), a fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilinositol (PI) e fosfatidilserina (PS). A PC, o mais abundante dos fosfolípidos, consiste primariamente em dipalmitoil de fosfatidilcolina (DPPC), molécula maioritariamente responsável pela capacidade do surfatante reduzir a tensão superficial em interfaces ar-líquido (Holm et al. (1997)).

Tabela 1 – Percentagens dos diferentes constituintes do surfatante⁽¹⁾

Componente do surfatante	Percentagem (%)
Proteínas	10
Lípidos	90
Especificação da componente lipídica	Percentagem (%)
Fosfatidilcolina (PC)	72.6
Fosfatidilglicerol (PG)	4.5
Fosfatidilinositol (PI)	4.5
Fosfatidiletanolamina (PE)	4.1
Colesterol	3.2
Triglicerídeos	4.6
Ácidos Gordos Insaturados	2.6
Esfingomielina	2.1
Lisofosfatidilcolina (LPC)	0.2
Outros	1.6

⁽¹⁾ – Adaptado de Kocherginskii e Ryumina (1989)

Relativamente à componente proteica, conhecem-se quatro proteínas de surfatante. A proteína de surfatante A (SP-A), (peso molecular 29-36 kDa), a mais abundante, é uma glicoproteína de grandes dimensões, acídica, hidrossolúvel, tendo sido localizada em pneumócitos tipo II bem como em outros tipos celulares das vias aéreas (Holm et al. (1997)).

A SP-A, como proteína de defesa, regula a inflamação pulmonar, suprimindo ou ativando a função macrofágica em diferentes contextos, e contribui primariamente para as

propriedades biofísicas do surfatante ao reduzir a inibição do surfatante mediada por proteínas (Fanaroff et al. (2006)).

As proteínas de surfatante B e C (SP-B e SP-C) são ambas proteínas hidrofóbicas de pequenas dimensões (peso molecular 5-18 kDa). A SP-B foi localizada tanto em pneumócitos tipo II como em células epiteliais brônquicas, ao passo que a proteína SP-C é específica dos pneumócitos tipo II (Holm et al. (1997)). Contribuem para melhorar significativamente a redução da tensão superficial.

Tanto a SP-B como a SP-C são detectáveis no líquido amniótico a partir das 13 semanas de gestação, e os níveis de ambas aumentam uniforme e consistentemente à medida que a gestação avança (Holm et al. (1997)). Ambas as proteínas estão presentes nas preparações de surfatante exógeno naturais utilizadas no tratamento da DMH.

A proteína de surfatante D (SP-D) é sintetizada por pneumócitos do tipo II, grânulos secretores das células de Clara e por células epiteliais em outros locais do organismo. Representa apenas uma pequena percentagem do surfatante. O seu papel ainda não foi claramente evidenciado. Sabe-se que, em modelos animais, o déficit de SP-D está associado a enfisema e áreas de acumulação de lípidos no espaço alveolar, mas sem consequências graves para a função do surfatante (Fanaroff et al. (2006)).

No embrião, a síntese de surfatante inicia-se entre as 20 a 24 semanas de desenvolvimento intrauterino (Kocherginskii e Ryumina (1988)). Sabe-se que o ritmo de produção e secreção de surfatante, durante o desenvolvimento fetal, é controlado por vários fatores hormonais (Avery et al. (2005)). Os glucocorticóides, cuja ação foi inicialmente estudada por Liggins e Howie (1972), correspondem aos mais úteis do ponto de vista clínico, mas as hormonas tiroideias (T3 e T4), a hormona libertadora da tireotrofina, a prolactina, o fator de crescimento epidermóide (EGF), os estrogénios, os agonistas β -adrenérgicos, bem

como outros promotores do aumento dos níveis celulares de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), influenciam igualmente a maturação pulmonar (Holm et al. (1997), Avery et al. (2005)).

Ao nascimento, a pressão necessária para proceder à abertura e manutenção da permeabilidade das vias aéreas é determinada pelo volume de fluido traqueal, a sua viscosidade e a quantidade de surfatante presente, ou seja, a tensão superficial do epitélio alveolar (Jobe (1993)). No pulmão normal, o surfatante é importante ao prevenir o colapso dos alvéolos quando sujeitos a baixas pressões transpulmonares, permitindo assim manter uma adequada capacidade residual funcional (CRF). Desempenha ainda um papel importante na transição do feto de um ambiente líquido *in utero* para a ventilação aérea ao estimular o efluxo de fluido pulmonar das vias aéreas para o interstício (Hooper e Harding (1995)).

ETIOLOGIA

O fator mais significativo para a incidência de DMH é a prematuridade, pelo déficit de surfatante que acarreta, nomeadamente pela redução do seu fosfolípido predominante, a PC. No entanto, estudos em ambos os géneros, em diferentes grupos étnicos, estudos de ablação de genes alvo em murinos e recentes relatórios clínicos de causas monogénicas para a DMH sugerem um contributo significativo de mecanismos genéticos para a etiologia da doença (Cole et al. (2006)).

Como factos corroborantes desta componente genética da doença, surgem a presença da doença em recém-nascidos de termo e a ainda elevada morbilidade respiratória a longo prazo dos doentes com DMH, apesar das substanciais melhorias obtidas com as atuais terapias na sobrevivência do recém-nascido (Cole et al. (2006)). Esta morbilidade tem sido atribuída à toxicidade do oxigénio, barotrauma, imaturidade pulmonar e deficiências nutricionais. No entanto, variações significativas a nível de resultados de função respiratória em crianças similares com comparáveis exposições a oxigénio, ventilação mecânica e nutrição sugerem que fatores genéticos contribuem igualmente para estes resultados (Lyra et al. (2011)).

A DMH resulta assim da complexa interação entre numerosos fatores genéticos e ambientais em associação com o género, a raça e doenças maternas (Haataja e Hallman (2002)). Sumariam-se, de seguida, algumas das variações genéticas que contribuem para a patogénese da doença, das quais se salientam os defeitos a nível das proteínas de surfatante.

Distúrbios associados à Proteína de Surfatante A

Não foram ainda identificadas deficiências da SP-A durante o período neonatal, embora se associem mutações no gene codificador SP-A2 (SFTPA2) com fibrose pulmonar idiopática em adultos (Wang et al. (2009)).

No entanto, estudos de associação alélica indicam que o locus do gene SP-A humano afecta a predisposição para a DMH. Este locus consiste em dois genes funcionais homólogos (SP-A1 e SP-A2) e um pseudogene, localizados no cromossoma 10q22-q23. Os alelos do gene SP-A1 são denominados “6Aⁿ” e os do gene SP-A2 “1Aⁿ”. O estudo de Rämét et al. (2000), numa amostra de 176 recém nascidos, 88 dos quais com DMH e os restantes 88 correspondentes ao grupo controlo, revelou associação da DMH com a homozigotia SP-A1 e com um haplótipo SP-A1/SP-A2. Reportou igualmente certos alelos como fatores de risco (6A²) ou protetores (6A³) quando em homozigotia, não alterando a probabilidade de desenvolvimento da patologia em heterozigotia (Ramet et al. (2000)).

Distúrbios associados à Proteína de Surfatante B

A deficiência da proteína de surfatante B foi a primeira causa monogénica reconhecida de disrupção do metabolismo do surfatante pulmonar e a mais extensamente estudada (Cole et al. (2006)). É um distúrbio autossómico recessivo, com uma frequência de aproximadamente 1 por milhão de nados-vivos, nos Estados Unidos (Hamvas (2010)). Foram identificadas mais de 30 mutações do gene codificador SP-B (SFTPB), as quais resultam em parcial ou completa ausência da proteína SP-B. A mais comum, a mutação “121ins”, corresponde a uma substituição de GAA por C no codão 121, e está associada a aproximadamente 70% dos casos de deficiência da SP-B, sendo a frequência de portadores de aproximadamente 1 por cada 1000 indivíduos (Hamvas et al. (2001)).

A deficiente função do surfatante verificada nestes casos, prende-se não unicamente com a ausência da SP-B, mas igualmente com um elo metabólico entre a expressão da SP-B e o completo processamento da próSP-C. O limiar de expressão de SP-B maturada requerido para uma normal atividade de surfatante em humanos não é ainda conhecido com exatidão. No entanto, dados de alguns estudos sugerem que alterações do SFTPB causam DMH e doença pulmonar crónica quando a expressão da proteína é reduzida abaixo de 25% dos valores normais (Cole et al. (2006)).

A ausência total de SP-B é invariavelmente letal, apresentando os recém-nascidos falência respiratória pouco tempo depois do nascimento, que responde apenas parcial e transitoriamente às terapêuticas padrão para a DMH (Been e Zimmermann (2007)). Atualmente, a única opção terapêutica é o transplante pulmonar, realizado nas semanas a meses seguintes (Hamvas et al. (1997)).

Distúrbios associados à Proteína de Surfatante C

São conhecidas mais de 35 mutações de carácter dominante no gene codificador da SP-C (SFTPC), com fenótipos muito variados, associados a formas familiares ou esporádicas de doença, aguda ou crónica, desde pacientes recém-nascidos a adultos. Não se conhece a frequência dos distúrbios associados a este gene na população, mas a mais comum mutação corresponde à substituição de uma treonina por uma isoleucina no codão 73 (I73T), responsável por 25% dos casos de doença, quer esporádica quer hereditária (Hamvas (2010)).

Ao contrário das mutações no SFTPB, nas quais se verifica uma redução da produção da proteína, as mutações no SFTPC perturbam o metabolismo do surfatante pulmonar pela produção de próSP-C “misfolded” que se acumula na via secretora celular (retículo

endoplasmático e complexo de Golgi) dos pneumócitos tipo II, resultando na ativação de respostas de “*stress*” celular e apoptose.

Não existe uma terapêutica *standard* para a doença associada à SP-C. Foram realizados estudos que se debruçam sobre o uso da hidroxicloroquina ou da administração de corticosteróides e azatioprina com repetidas lavagens pulmonares, mas enquanto alguns apresentam melhorias clínicas, outros não conseguiram estabelecer esta relação. (Been e Zimmermann (2007)).

Distúrbios associados à ATP binding cassette member A3 (ABCA3)

O ABCA3 é um transportador proteico que se pensa estar envolvido no transporte de fosfolípidos para os corpos lamelares, os organelos localizados no interior de pneumócitos do tipo II nos quais decorre o processamento final e junção dos componentes do surfatante, previamente à secreção. Um déficit dos níveis de ABCA3, com conseqüente quebra do transporte de fosfatidilcolina e fosfatidilglicerol para os corpos lamelares leva a uma reduzida função do surfatante (Hamvas (2010)). Alguns estudos de tecido pulmonar de crianças com DMH inexplicada sugerem também um papel do ABCA3 no processamento das SP-B e SP-C (Brasch et al. (2006), Cole et al. (2006)).

Foram identificadas mais de 180 mutações deste gene, associadas a formas letais de DMH em recém-nascidos e insuficiência respiratória crônica em crianças (Hamvas (2010)). Uma variante, a substituição de valina por ácido glutâmico no codão 292 (E292V), foi encontrada em aproximadamente 0.4% da população e em 4% de um coorte de crianças com DMH, sugerindo que esta variante constitui um fator de risco ou severidade para doença respiratória em indivíduos susceptíveis (Garmany et al. (2008)).

Distúrbios associados a mutações no gene codificador do *Thyroid transcription factor 1* (gene NKX2.1)

O *Thyroid transcription factor 1* regula a expressão de diversos genes essenciais para o desenvolvimento e função pulmonares, incluindo os genes SFTPB e SFTPC. Mutações de caráter dominante no gene NKX2.1 resultam numa combinação de hipotireoidismo, coreoatetose e doença respiratória: o “*brain-thyroid-lung syndrome*”. A doença respiratória, caso presente, pode manifestar-se sob a forma de DMH no recém-nascido, infecções pulmonares recorrentes ou doença pulmonar intersticial na infância tardia. A frequência de doença e das mutações é desconhecida e embora se conheçam mais de 20 mutações, nenhuma que se pudesse considerar como mais comum foi identificada (Hamvas (2010)).

CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DMH alia a suspeita clínica aos achados radiológicos sugestivos. Clinicamente, é típica a dificuldade respiratória precoce com cianose, gemido expiratório, tiragem costal e taquipneia, com necessidade de oxigénio suplementar (Sweet et al. (2010)). A cianose é consequente à presença de shunt direito-esquerdo. Pode verificar-se palidez resultante de anemia ou de vasoconstrição periférica.

A instalação precoce dos sinais da doença é característica da DMH; a maioria dos recém-nascidos apresenta sintomatologia ainda na sala de partos ou no decurso das primeiras 6 horas após o nascimento (Fanaroff et al. (2006)). O curso da doença depende do seu grau de severidade, e do grau de maturação do recém-nascido. No caso de DMH não complicada, usual em recém-nascidos de maior peso e grau de maturação, os sintomas agravam-se progressivamente durante 2 a 3 dias, seguindo-se o início da recuperação, tornando-se gradualmente desnecessários o oxigénio suplementar e o suporte ventilatório a partir da primeira semana de vida. Nos prematuros de menor idade gestacional e com formas mais severas da doença, verifica-se um risco acrescido de ocorrência de sequelas, consequentes à doença em si, à terapêutica instituída, ou subjacentes à própria prematuridade, como são o caso de hemorragias do Sistema Nervoso Central (SNC), CAP, pneumotórax e infeção, podendo a necessidade de oxigénio suplementar e suporte ventilatório arrastar-se por semanas a meses (Avery et al. (2005), Fanaroff et al. (2006)).

Na radiografia torácica é visível a presença de um padrão reticulogranular bilateral, ocasionado por microatelectasias difusas, conferindo ao pulmão o aspecto característico em “vidro esmerilado” (Hermansen e Lorah (2007); Warren e Anderson (2010)). O padrão radiológico é tipicamente simétrico e homogéneo, embora possa ocorrer assimetria (Fanaroff

et al. (2006)). É igualmente comum verificar-se um decréscimo do volume pulmonar e a presença de broncogramas aéreos.

Outros exames podem auxiliar na avaliação da gravidade da patologia, como a gasometria arterial, reveladora de hipercápnia, hipóxia e, eventualmente, acidose metabólica (Warren e Anderson (2010)).

Atualmente, existem testes que pretendem avaliar especificamente a função do surfatante a partir de aspirado traqueal. Entre estes incluem-se o *stable microbubble test*, o *shake test*, o *ratio* lecitina/esfingomiéline, os níveis de fosfatidilglicerol e o *Click test*. Este exame auxiliar de diagnóstico demonstrou, num estudo de Osborn et al. (2000), que incluiu 126 recém-nascidos de gestações inferiores às 37 semanas, ser possível fazer o diagnóstico mais precocemente e reduzir significativamente o tempo decorrido até à administração de surfatante em recém-nascidos pré-termo extremos (menos de 28 semanas de gestação) ventilados, comparativamente com o diagnóstico baseado na clínica e na radiologia. Permitiu igualmente evitar a administração desnecessária de surfatante, sem comprometer os níveis de morbidade e mortalidade.

A gradual perceção do papel de distúrbios genéticos como agentes etiológicos da DMH acrescenta uma nova perspectiva em termos de exames diagnósticos que podem pesar no processo de decisão clínica: nomeadamente, a sequenciação genética e a análise histopatológica de tecido pulmonar. A análise sequencial de genes como o SFTPB, o SFTPC e o ABCA3 podem permitir o diagnóstico direto de distúrbios, e casos nos quais se verifique sintomatologia característica de DMH juntamente com hipotireoidismo podem suscitar suspeita com respectiva sequenciação do gene NKX2.1.

Por sua vez, a avaliação histopatológica de tecido pulmonar biopsado permite procurar sinais sentinela de distúrbios de metabolismo do surfatante, como pneumócitos do tipo 2

hiperplásicos, espessamento do septo alveolar e proteinose alveolar. Recorrendo à microscopia electrónica para estudo da morfologia dos corpos lamelares, é possível determinar dados sugestivos de distúrbios do SFTP e ABCA3 (Hamvas (2010)).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de DMH integra as diferentes causas de dificuldade respiratória no recém-nascido, que se subdividem em dois grupos etiológicos: as causas pulmonares e causas extra-pulmonares. Na tabela 2 encontram-se resumidamente enumeradas diversas patologias responsáveis por dificuldade respiratória a nível neonatal.

Causas extra-pulmonares

Um vasto número de patologias extra-pulmonares de origem diversa cursa com sintomas de dificuldade respiratória. Incluem-se nesta categoria distúrbios neurológicos, patologias mecânico-restritivas (como obstrução da via aérea, anomalias da parede torácica e distúrbios diafragmáticos), distúrbios hematológicos, alterações do equilíbrio ácido-base e patologia cardíaca (Fanaroff et al. (2006)). Serão sumarizadas, de seguida, as características clínicas das patologias mais relevantes.

Distúrbios neurológicos

A nível dos distúrbios neurológicos, assumem particular importância as lesões do SNC, da medula espinhal e doenças neuromusculares. As lesões do SNC, no contexto da neonatologia, são usualmente secundárias a edema cerebral ou hemorragia intracraniana, consequentes a anóxia ou trauma no parto. Estes recém nascidos apresentam sintomas respiratórios que incluem apneia, cianose, respiração irregular, taquipneia, gemido expiratório, adejo nasal e tiragem costal, sintomas que são geralmente de natureza transitória (Fanaroff et al. (2006), Hermansen e Lorah (2007)).

Tabela 2 - Patologias responsáveis por dificuldade respiratória no período neonatal⁽¹⁾.

Causas extra-pulmonares

-Distúrbios neurológicos

SNC: asfixia, medicação (sedação materna, retirada de narcóticos), hemorragia
Espinhal medula: trauma, doença de *Werdnig-Hoffman*
Lesão do nervo frênico
Miastenia gravis
Distrofias musculares

-Patologia mecânico-restritiva

Obstrução da via aérea: atresias das coanas, laringotraqueomalácia, broncomalácia, estenose subglótica, síndrome de Pierre Robin, macroglossia, anéis vasculares
Anomalias da parede tóraca :distrofias tórácicas, doença óssea generalizada
Distúrbios do diafragma: lesão do nervo frênico, eventração diafragmática congênita, hérnia diafragmática congênita

-Distúrbios hematológicos

Anemia
Policitemia
Anomalias da hemoglobina

-Doença cardíaca

Doença cardíaca congênita cianótica ou não cianótica
Arritmias
Cardiomiopatia

- Alterações do equilíbrio ácido-base

Acidose metabólica

-Distúrbios metabólicos

Hipoglicemia
Erros congênitos do metabolismo

- Sépsis

Causas pulmonares

-Doença parenquimatosa

Doença das membranas hialinas
Taquipneia transitória do recém-nascido
Síndrome de aspiração meconial
Pneumonia
Edema pulmonar
Hemorragia pulmonar

-Anomalias do desenvolvimento

Sequestro pulmonar
Malformação adenomatóide cística
Hipoplasia pulmonar
Fístula traqueoesofágica
Enfisema lobar

-Patologia mecânica

Pneumotórax
Pneumomediastino
Derrame pleural
Quilotórax

(1) – Adaptado de Flidel-Rimon e Shinwell, (2005), Fanaroff e Martin (2006), Warren e Anderson (2010).

No caso das lesões da medula espinhal em recém-nascidos, usualmente de origem traumática, são típicos a inexistência ou minimização dos esforços respiratórios, choque, falência respiratórios e ausência de movimentos espontâneos. As lesões mais elevadas estão associadas a paralisia do nervo frênico com cianose, respiração irregular e um diafragma marcadamente elevado na radiografia torácica. A ressonância magnética é o exame mais útil na pesquisa de secções medulares (Fanaroff et al. (2006)).

Relativamente a recém-nascidos portadores de doenças neuromusculares, é comum a falência na tentativa de respirar espontaneamente. Associam-se manifestações como a hipotonia, a letargia, diminuição dos movimentos espontâneos e dificuldades na alimentação, que podem ser inicialmente atribuídos a hipóxia perinatal. Sinais como a baixa estatura, deformidades dos membros, artrogripose, fasciculação da língua, reflexos tendinosos ausentes, ptose ou displasia facial podem apontar na direção de uma doença neuromuscular. A raridade destes distúrbios exige um elevado índice de suspeição e o seguimento de métodos diagnósticos específicos, de forma a detetar patologias como a doença de *Werdnig-Hoffman*, a *miastenia gravis*, os síndromes miasténicos congénitos e a distrofia miotónica congénita (Fanaroff et al. (2006)).

Patologias mecânico-restritivas

As patologias mecânico-restritivas impedem a normal progressão do ar ou normal funcionamento das estruturas responsáveis pelo processo respiratório. Estão comumente associadas à obstrução das vias aéreas, anomalias da parede torácica e distúrbios diafragmáticos.

A severidade da clínica associada à obstrução das vias aéreas está dependente do local e grau de obstrução. No caso de obstruções da laringe ou traqueia são usuais sintomas como

respiração ruidosa com um estridor inspiratório agudo, ao passo que sibilos apontam para patologia ao nível do trato respiratório baixo. Radiografias com diferentes incidências faciais ou da região do pescoço, radiografia torácica e imagiologia dos tecidos moles da região cervical podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico (Fanaroff et al. (2006)).

Por sua vez, as anomalias da parede torácica correspondem a um grupo de patologias raras que causam dificuldade respiratória por diminuição do volume torácico. No caso de anomalias estruturais, a asfixia e dificuldade respiratória estão presentes desde o nascimento (Kohler e Babbitt (1970)), e os recém-nascidos apresentam-se cianóticos, taquipneicos, com tiragem costal e um tórax virtualmente imóvel, ocasionando uma respiração aparentemente abdominal. A observação cuidada dos movimentos respiratórios, juntamente com o exame físico do esqueleto torácico, a medição do perímetro torácico e a visualização de pulmões pouco expandidos na radiografia torácica permitem estabelecer o diagnóstico (Fanaroff et al. (2006), Hermansen e Lorah (2007)).

Patologia cardíaca

Embora sejam raras as doenças cardíacas congénitas que apresentam sintomas imediatamente após o nascimento, devem fazer parte do diagnóstico diferencial dado que exigem um reconhecimento precoce e uma pronta atuação. São exemplo o síndrome do coração esquerdo hipoplásico com septo interauricular intacto, a transposição dos grandes vasos com septo interauricular restritivo, a anomalia de Ebstein da válvula tricúspide, a tetralogia de Fallot com significativa estenose ou atresia da artéria pulmonar e a obstrução total do retorno venoso pulmonar. Não é fácil a distinção entre doença pulmonar e cardíaca num recém-nascido com dificuldade respiratória, e é importante lembrar que ambas podem coexistir (Aly (2004)).

O exame físico constitui um auxiliar importante. Pré-cordio hiperativo, ritmo de galope, tempo de preenchimento capilar lento, pulsos filiformes ou segundo som cardíaco único sem desdobramento são mais consistentes com a hipótese de doença cardíaca congênita. A ausência de sopro não distingue entre doença cardíaca e pulmonar uma vez que este se encontra ausente em diversas formas de doença cardíaca (Warren e Anderson (2010)).

O teste diagnóstico definitivo para despistar ou confirmar doença cardíaca congênita é a ecocardiografia, técnica que no entanto não se encontra prontamente disponível em todos os centros hospitalares. A gasometria arterial do recém-nascido com doença cardíaca congênita revela tipicamente uma pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2) normal e um decréscimo da PaO_2 , ao passo que a doença pulmonar revela uma elevação da PaCO_2 . A acidose metabólica pode estar igualmente presente devido ao débito cardíaco diminuído e é mais frequente na doença cardíaca (Aly (2004)).

A oximetria de pulso pode ser também usada na diferenciação da doença pulmonar e cardíaca. Se a saturação de oxigênio for menor que 85% em respiração de ar ambiente e se mantiver menor que este valor em fração inspirada de O_2 (FiO_2) de 100%, tratar-se-á provavelmente de um shunt intracardíaco. Se a saturação aumentar para valores superiores a 85% com 100% de FiO_2 , deve ser realizado um teste de hiperóxia para auxiliar no diagnóstico (Flidel-Rimon e Shinwell (2005)). Neste teste, realiza-se um gasometria arterial enquanto o recém-nascido respira ar ambiente e uma segunda oximetria é obtida enquanto este respira 100% FiO_2 . Uma PaO_2 superior a 300 mmHg corresponde a um resultado normal, uma PaO_2 superior a 150 mmHg representará provavelmente doença pulmonar e uma PaO_2 entre 50 e 150 mmHg remete para doença cardíaca ou hipertensão pulmonar severa (Flidel-Rimon e Shinwell (2005)). Sumarizam-se na Tabela 3 alguns dados auxiliares para distinção entre doença cardíaca congênita e pulmonar.

Tabela 3 - Diferenciação entre Doença Cardíaca Cianótica e Doença Pulmonar no contexto de Dificuldade Respiratória⁽¹⁾

	Doença cardíaca cianótica	Doença Pulmonar
História Clínica	Irmão com doença cardíaca cianótica Diagnóstico pré-natal de doença cardíaca cianótica à ecografia	Parto por cesariana Parto pré-termo Líquido amniótico com mecônio Febre materna
Exame Físico	Cianose Segundo som cardíaco único Ritmo a galope Pulso fraco nas extremidades inferiores Taquipneia silenciosa	Cianose Segundo som cardíaco desdobrado Tiragem costal Temperatura instável Ralas, roncós
Radiografia Torácica	Dimensão cardíaca aumentado Silhueta cardíaca anormal Vasculatura cardíaca anormal	Dimensão cardíaca normal Parênquima pulmonar anormal
Gasometria Arterial	PaCO ₂ normal ou diminuída PaO ₂ diminuída	PaCO ₂ aumentada PaO ₂ diminuída
Teste de Hiperóxia	PaO ₂ entre 50 e 150mmHg	PaO ₂ superior a 150 mmHg e menor que 300 mmHg
Ecocardiografia	Alterações do coração ou vasos	Vasos e coração sem alterações

PaCO₂ = pressão parcial artéria de CO₂, PaO₂ = pressão parcial de oxigénio arterial

(1) - Adaptado de Aly (2004) e Warren e Anderson (2010)

Causas Pulmonares

De entre as causas pulmonares como etiologia de DMH em recém-nascidos, destacam-se patologias do parênquima, como a taquipneia respiratória do recém-nascido (TTRN) ou o síndrome de aspiração meconial (SAM), anomalias do desenvolvimento, como o enfisema lobar ou a hipoplasia pulmonar, e patologias mecânicas, como o pneumotórax e o pneumomediastino (Flidel-Rimon e Shinwell (2005)). Seguidamente serão sumariamente descritas as características mais marcantes das principais patologias parenquimatosas, e na tabela 4 esquematiza-se o diagnóstico diferencial entre as mesmas.

Taquipneia Transitória do Recém-Nascido (TTRN)

A TTRN corresponde a um edema pulmonar transitório resultante de uma *clearance* retardada do fluido pulmonar fetal (Warren e Anderson (2010)). É mais frequente em prematuros com idade gestacional entre as 34 e 37 semanas, muitos dos quais nascidos por cesariana eletiva. Bebés de termo e pós-termo também estão em risco para esta patologia. Os sintomas surgem usualmente até duas horas após o parto (Martin e Saker (2010)). A taquipneia é o sinal mais proeminente. Os recém-nascidos afectados podem também apresentar um acrescido trabalho respiratório manifestado por adejo nasal, ligeira retração costal e sub-costal e gemido expiratório. Estes sinais de dificuldade respiratória são geralmente ligeiros e sofrem resolução mais célere do que a taquipneia (Martin e Saker (2010)).

Radiologicamente, a TTRN apresenta usualmente fluido nas cisuras interlobares (Warren e Anderson (2010)), bem como opacidades lineares perihilares bilaterais características, secundárias ao engorgitamento de vasos sanguíneos e linfáticos. Por vezes, o

envolvimento difuso dos pulmões pode tornar difícil a distinção radiográfica com a DMH. A resolução sintomática desta patologia dá-se frequentemente após 24 horas mesmo com intervenção terapêutica mínima, embora uma forma persistente com duração até 72 horas não seja incomum.

Síndrome de Aspiração Meconial (SAM)

O SAM define-se como dificuldade respiratória num recém-nascido cujo líquido amniótico se encontra contaminado com mecónio, sem outra explicação para os sintomas respiratórios (Warren e Anderson (2010)), ou pela presença de mecónio abaixo das cordas vocais (Avery et al. (2005)). O trânsito de mecónio *in utero* decorre em cerca de 12% das gestações, das quais aproximadamente 4% se complicam com SAM (Fanaroff et al. (2006)). A patologia é consideravelmente mais comum em recém-nascidos de termo e pós-termo, nos quais ocorre libertação de mecónio antes do nascimento devido à maturação do trato gastrointestinal (Warren e Anderson (2010)). O mecónio provoca alterações na vasculatura pulmonar, incluindo remodelação e espessamento das paredes musculares, possuindo igualmente a capacidade de inibir a função do surfatante.

A sintomatologia inicia-se no decurso das 12 primeiras horas após o parto, com dificuldade respiratória, taquipneia, tempo expiratório prolongado e hipoxémia num recém-nascido que pode estar manchado com mecónio nas unhas, pele, cabelo e cordão umbilical (Avery et al. (2005)). À inspeção, os recém-nascidos apresentam tórax em barril e, à auscultação, são comuns ralas e roncos.. A radiografia demonstra usualmente atelectasias devido à completa obstrução da via aérea, com outras áreas a demonstrarem hiperinsuflação devido a ar sequestrado por obstrução parcial e subsequente mecanismo valvular (Warren e Anderson (2010)).

Pneumonia

A pneumonia corresponde à infecção mais comum do recém-nascido e uma causa significativa de dificuldade respiratória. Esta pode ser adquirida tanto nos períodos pré, peri, como pós-natal (Flidel-Rimon e Shinwell (2005)) e causada por variados agentes patogénicos, incluindo vírus, bactérias e fungos (Avery et al. (2005)). O *streptococcus* do grupo B corresponde ao agente *major* na etiologia da pneumonia neonatal (Fanaroff et al. (2006)). O recém-nascido pode exibir qualquer um dos sinais típicos de dificuldade respiratória, tornando difícil a sua distinção da DMH, da TTRN ou do SAM.

Os sinais surgem tipicamente nas primeiras horas após o nascimento, excepto quando a pneumonia foi contraída após o parto (Warren e Anderson (2010)). Outros sinais e sintomas que podem auxiliar à distinção incluem a letargia, recusa alimentar, icterícia, crises de apneia e temperatura instável (López-Candiani et al. (2010)).

Radiologicamente pode verificar-se a típica consolidação lobar com broncogramas aéreos, bem como infiltrados parenquimatosos difusos (Flidel-Rimon e Shinwell (2005)). A pneumonia causada por *streptococcus* do grupo B origina imagens radiológicas particularmente similares a radiografias de DMH (Fanaroff et al. (2006)).

Tabela 4 – Diagnóstico diferencial entre as principais causas pulmonares de dificuldade respiratória

	DMH	TTRN	SAM	Pneumonia
Incidência	Incidência decresce com o progredir da gestação	Mais frequente entre as 34 e as 37 semanas	Mais frequente nas gravidezes de termo ou pós-termo	Pode ser adquirida a nível pré, peri e pós-natal
Início da sintomatologia	Pouco após o nascimento	No decurso das duas horas pós-parto	No decurso das doze horas pós-parto	Primeiras horas após o parto (excepto se adquirida no período pós-natal)
Clínica e exame físico	Sinais de dificuldade respiratória grave	Taquipneia (marcada) Sinais de dificuldade respiratória (ligeiros)	Sinais de dificuldade respiratória grave Tórax em barril Ralas e roncos à auscultação	Sinais de dificuldade respiratória grave Letargia, recusa alimentar, icterícia Temperatura instável e apneia
Achados radiográficos	Microatelectasias difusas Aspecto de “vidro esmerilado” Broncogramas aéreos	Fluido nas cisuras interlobares Opacidades perihilares bilaterais	Atelectasias Áreas de hiperinsuflação	Consolidação lobar Broncogramas aéreos Infiltrados parequimatosos difusos

Legenda – **DMH:** doença das membranas hialinas; **TTRN:** Taquipneia transitória do recém-nascido; **SAM:** Síndrome de aspiração meconial

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Como referido nos capítulos dedicados à epidemiologia e etiologia, o principal fator de risco associado à DMH é a prematuridade. Como tal, a melhor forma de tratamento consiste em evitar a ocorrência do parto pré-termo.

No caso de este se impor como forte possibilidade, é importante a transferência da mãe para uma unidade hospitalar que ofereça soluções terapêuticas adequadas, sabendo-se que para recém-nascidos de gestações prévias às 27 semanas, a probabilidade de morrer no decurso do primeiro ano de vida é reduzida para metade se o nascimento ocorrer numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) de nível III (Sweet et al. (2010)). Para além de se evitar o transporte tardio, com riscos acrescidos para o recém-nascido, o clínico tem à sua disposição tanto uma adequada seleção de terapêuticas direcionadas especificamente para a DMH, como terapêuticas auxiliares e cuidados de suporte que permitirão uma melhor recuperação do recém-nascido.

Na abordagem da DMH, para além das terapêuticas específicas, alguns cuidados de suporte contribuem para melhorar o efeito dos tratamentos, otimizando os resultados obtidos. Neste campo incluem-se a termorregulação cuidada, verificação do balanço hidroelectrolítico, estado de nutrição e suporte cardiovascular, mantendo uma tensão arterial e perfusão dos tecidos adequadas (Sweet et al. (2010)). A correta monitorização destas variáveis contribui significativamente para um melhor prognóstico no recém-nascido com DMH.

Administração pré-natal e pós-natal de corticosteróides

Administração pré-natal de corticosteróides

A administração pré-natal de corticosteróides tornou-se rotina em casos de ameaça de parto pré-termo. Segundo uma revisão da *Cochrane*, de Roberts e Dalziel (2006), está associada a uma redução na taxa de mortalidade neonatal (risco relativo (RR): 0.69; intervalo de confiança (IC) de 95% 0.58 a 0.81), da incidência de DMH (RR: 0.66; IC de 95% 0.59 a 0.73) e da incidência DMH moderada a severa (RR: 0.55; IC de 95% 0.43 a 0.71). Associa-se ainda a uma menor incidência de certas complicações, como a hemorragia intraventricular, a enterocolite necrosante e infecções nas primeiras 48 horas de vida. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no que toca à incidência de doença pulmonar crónica. Verificaram-se melhorias a nível da necessidade de suporte respiratório, com uma menor requisição de ventilação mecânica (VM)/*continuous positive airway pressure* (CPAP) (RR 0.69; IC de 95% 0.53 a 0.90) e um menor número de dias sujeitos a estes suportes, quando necessários. Adicionalmente, demonstrou-se um período mais curto de necessidade de suplementação de oxigénio e uma tendência para redução da utilização de surfatante (RR 0.72; IC de 95% 0.51 a 1.03). Os resultados sugerem igualmente um menor grau de atraso no desenvolvimento neurológico e menor probabilidade de paralisia cerebral na infância, possivelmente consequências das menores morbidades neurológica e respiratória que o tratamento com corticosteróides acarreta (Roberts e Dalziel (2006)).

Relativamente à amplitude de idades gestacionais que beneficiam desta terapêutica, verificou-se redução da incidência de DMH quando a administração de corticosteróides decorreu abaixo das 35 semanas e, embora não se verifiquem diferenças estatisticamente significativas abaixo das 26 semanas, este facto poderá relacionar-se com a escassa amostra de recém-nascidos com esta idade gestacional.

A janela de tempo ideal para a ocorrência do parto após a administração da primeira dose de corticosteróides situa-se entre as 24 horas e os primeiros 7 dias, com uma redução significativa da incidência de DMH (RR: 0.46; IC de 95% de 0.35 a 0.60), que não se verifica fora deste intervalo (Roberts e Dalziel (2006)).

Entre os corticóides utilizados, tanto a betametasona como a dexametasona demonstraram eficácia na redução da morte neonatal e da incidência de DMH. A betametasona potenciou uma maior redução desta incidência (RR: 0.56; IC de 95% 0.48 a 0.65) do que a dexametasona (RR: 0.80; IC de 95% 0.68 a 0.93), embora este resultado possa estar enviesado pelas diferentes prevalências de DMH nas populações em estudo (Roberts e Dalziel (2006)). Em termos de complicações, a dexametasona parece estar associada a uma maior taxa de leucomalácia periventricular (LPV), mas a uma menor incidência de hemorragia intraventricular (HIV) (Sweet et al. (2010)). Não existem, atualmente, dados seguros relativamente ao benefício da escolha preferencial de um destes corticóides.

Existe controvérsia relativamente à administração de apenas uma ou múltiplas doses de corticosteróides. Na mais recente revisão da *Cochrane*, de Crowther e Harding (2007), o uso de doses múltiplas em intervalos de sete ou mais dias após a primeira administração, determinou um risco de DMH 17% menor (com NNT: 17; IC de 95% 11 a 32), reportando ainda uma redução do uso da ventilação mecânica, da necessidade de suplementação de oxigénio e de surfatante. Não se verificaram diferenças estatísticas ao nível da mortalidade neonatal, e as crianças do grupo sujeito a doses múltiplas revelaram, à nascença, médias de peso, perímetro craniano e comprimento menores. No entanto, à data da alta hospitalar, estas diferenças já não se verificavam, e os dados obtidos da infância destes pacientes não demonstram quaisquer diferenças a nível da mortalidade, neurodesenvolvimento ou medidas corporais. Os resultados a longo prazo são ainda insuficientes. No entanto, outros estudos reportam para a possibilidade do aumento da taxa de paralisia cerebral e de uma associação a

insulinorresistência numa fase mais avançada da vida (Peltoniemi et al. (2009), Wapner et al. (2007), Dalziel et al. (2005)).

Um caso específico do possível benefício de múltiplas doses poderá ser o exemplo das gestações múltiplas. Um trabalho de Blickstein et al. (2005) estudou o efeito da administração de uma só dose de corticosteróides num coorte de 8120 recém-nascidos, dos quais 2460 correspondiam a gémeos e 906 a trigémios. Verificou-se que, embora a administração da dose de corticosteróide reduzisse a incidência de DMH, esta redução era tanto menor quanto maior o número de recém-nascidos da gestação. Não se sabe no entanto se este menor efeito está associado à necessidade de maiores doses ou a uma redução da resposta à terapêutica em caso de gestações múltiplas.

Administração pós-natal de corticosteróides

Segundo uma revisão da *Cochrane* de Halliday et al. (2010), o uso de pós-natal precoce (até 8 dias) de corticosteróides em prematuros está associado a melhorias a nível da incidência de doença pulmonar crónica, DBP e uma extubação mais prematura. No entanto, o conhecimento da incidência significativa de complicações a curto prazo (hemorragia gastrointestinal, perfuração intestinal, hiperglicémia e hipertensão), e a longo prazo (perturbações do neurodesenvolvimento), recomenda que se evite o uso pós-natal precoce de corticosteróides como terapêutica de rotina na prevenção da doença pulmonar crónica.

No caso do uso pós-natal tardio (após 7 dias) de corticosteróides em prematuros, uma revisão da *Cochrane*, de Halliday et al. (2009), demonstrou igualmente a existência de benefícios, nomeadamente a extubação mais precoce, melhoria da sobrevivência aos 28 dias, diminuição da necessidade posterior de oxigénio e de corticosteróides e um risco diminuído de doença pulmonar crónica. No entanto, verificaram-se efeitos secundários a longo prazo

significativos, incluindo retinopatia da prematuridade (ROP) severa e exame neurológico anormal, resultados que determinaram a recomendação de limitar o uso pós-natal tardio de corticosteróides a recém-nascidos que mantenham dependência de VM após a primeira semana de vida, reduzindo ao mínimo as doses e a duração do tratamento. Na tabela 5 encontram-se resumidas recomendações referentes à administração pré e pós-natal de corticosteróides.

Tabela 5

Resumo e recomendações

Administração pré e pós-natal de corticosteróides⁽¹⁾

- (a) A administração pré-natal de corticosteróides está associada a uma redução da mortalidade neonatal, da incidência de DMH e da necessidade de suporte ventilatório subsequente (nível de evidência 1a) (Roberts e Dalziel (2006)).
- (b) Deve ser administrada uma dose de corticosteróides a mulheres com uma gravidez inferior a 35 semanas em risco de parto pré-termo (nível de evidência 1a) (Roberts e Dalziel (2006)).
- (c) No caso da DMH, janela de tempo ideal para a ocorrência do parto situa-se entre as 24 horas e os primeiros 7 dias após a primeira dose de corticosteróides (Roberts e Dalziel (2006)).
- (d) Não existem ainda estudos categoricamente conclusivos sobre qual o melhor corticosteróide a usar (Roberts e Dalziel (2006)).
- (e) A administração de novas doses em intervalos de 7 a mais dias após a primeira demonstrou diminuir o risco do recém-nascido desenvolver DMH, mas o ainda escasso conhecimento das consequências a longo prazo sugere que esta estratégia deve ser apenas usada em situações selecionadas (nível de evidência 5) (Sweet et al. (2010)).
- (f) Os corticosteróides pós-natais, embora associados a melhoria da função e outcomes pulmonares a curto prazo, acarretam o risco de complicações a curto e a longo prazo, não constituindo terapêutica de rotina para a prevenção da doença pulmonar crônica (nível de evidência 1b) (Halliday et al. (2009), Halliday et al. (2010), Welty (2010)).

⁽¹⁾ - Conclusões adaptadas dos artigos referenciados

Administração de surfatante exógeno

O surfatante tem como principal função a redução da tensão alveolar superficial, prevenindo o colapso alveolar no final da expiração. O seu déficit acarreta uma *compliance* pulmonar reduzida, uma diminuição no volume pulmonar, um “*mismatch*” ao nível da ventilação-perfusão e um acréscimo na resistência vascular pulmonar. Os surfatantes exógenos permitem a reversão deste processo, através do aumento da *compliance*, estabilização dos alvéolos, redução da resistência vascular pulmonar e melhoria dos índices de ventilação-perfusão (Sweet e Halliday (2009)).

O seu uso revolucionou a prática clínica em neonatologia ao longo dos últimos 30 anos. Foi primeiramente utilizada uma preparação de surfatante bovino modificado, no ano de 1980, em 10 recém-nascidos pré-termo com DMH severa. Em meados dos anos 80 surgiram numerosos ensaios clínicos demonstrativos da elevada eficácia desta terapêutica na redução da mortalidade e morbidade de recém-nascidos com DMH (Welty (2010)). Esta terapêutica não tem efeitos adversos diretos aparentes. A principal preocupação da instilação de surfatante relaciona-se com o facto de esta requerer intubação e ventilação de pressão positiva, e mesmo um curto período de ventilação manual vigorosa pode resultar em lesões pulmonares significativas (Sweet e Halliday (2009)).

Os estudos mais recentes têm o objectivo de otimizar a dose de surfatante, o “*timing*” dessa dosagem, o modo de administração e determinar a preparação de surfatante mais benéfica.

Tipos de preparação

Existem, na terapêutica da DMH, diversas preparações de surfatante disponíveis em composição e origem, sendo díspar a oferta em diferentes países. Quanto à sua origem, os surfatantes podem ser naturais e sintéticos.

Surfatantes naturais

Este tipo de surfatantes é obtido a partir de lavagem broncoalveolar ou tecido pulmonar de origem animal, bovina ou porcina. São usados a nível mundial o beractant (Survanta[®]), de origem bovina, e o poractant alfa (Curosurf[®]), de origem porcina. Nos Estados Unidos encontra-se adicionalmente acessível o calfactant (Infasurf[®]), no Canadá o *bovine lipid extract surfactant* (BLES[®]), e em alguns países da Europa o bovactant (Alveofact[®]), todos de origem bovina (Sweet e Halliday (2009)). Na tabela 6 encontram-se especificados os surfatantes naturais disponíveis atualmente.

Tabela 6 – Características principais dos surfatantes mais estudados para uso em recém-nascidos. ⁽¹⁾

Nome Genérico	Nome Comercial	Origem	Proteínas de Surfatante	Dose (mg/Kg)	Dose (mL/Kg)	Concentração fosfolipídica (mg/mL)	País de origem
Beractant	Survanta [®]	Tecido pulmonar bovino	SP-B/ SP-C	100	4	25	EUA
Calfactant	Infasurf [®]	Lavado pulmonar bovino	SP-B/SP-C	100	3	35	EUA
Bovactant	Alveiofact [®]	Lavado pulmonar bovino	SP-B/SP-C	50	1.2	40	Alemanha
BLES	bLES [®]	Lavado pulmonar bovino	SP-B/SP-C	132	5	27	Canadá
Poractant alfa	Curosurf [®]	Tecido pulmonar porcino	SP-B/SP-C	100-200	1.25-2.5	76	Itália
Palmitato de colfosceril	Exosurf [®]	Sintético	-	67.5	5	13.5	EUA
Pumactant	ALEC [®]	Sintético	-	100	1.2	40	Reino Unido
Lucinactant	Surfaxin [®]	Sintético com sinapultide	KL-4 mimetizando SP-B	175	5.8	30	EUA

Abreviaturas: SP-B, proteína de surfatante B; SP-C, proteína de surfatante C; BLES, *bovine lipid extract surfactant*; KL-4, Sinapultide;

⁽¹⁾- Adaptado de Sweet et al. (2010), (Sweet e Halliday (2009)),(Fujii e Carillo (2009)) e (Moya (2009))

Estes surfatantes variam na constituição (quantidades e proporções de fosfolípidos, SP-B e SP-C), no método de preparação, viscosidade e volume da dose, com consequentes diferenças na sua acção (Ramanathan (2009)). A tendência ruma no sentido da obtenção de preparações naturais com maior concentração de fosfolípidos e proteínas de surfatante, com consequente redução no volume de administração e aumento da rapidez e duração de ação (Fujii e Carillo (2009)). A partir da análise da composição dos diferentes surfatantes naturais verifica-se que os extraídos a partir de lavagem broncoalveolar (calfactant e bovactant) possuem maior concentração de SP-B em relação aos obtidos a partir de tecido pulmonar (poractant alfa e e beractant) (Fujii e Carillo (2009)).

No que diz respeito à comparação entre os diferentes surfatantes naturais, destacam-se alguns estudos, resumidos na tabela 7. Da análise dos dados destes estudos, não se verificam diferenças significativas dos índices de mortalidade e morbidade entre os surfatantes de origem bovina (beractant, calfactant e BLES). Já o surfatante poractant alfa, de origem porcina, demonstra possuir um início mais rápido de ação, com melhoria mais rápida dos valores de oxigenação. Adicionalmente, está associado a uma redução significativa da mortalidade, que embora só se verifique para uma dose superior de surfatante (200 mg/kg de poractant alfa versus beractant 100 mg/kg), sugere o poractant alfa 200 mg/kg como a opção de surfatante mais eficaz (Halliday (2005)).

Tabela 7 - Estudos comparativos entre as mais utilizadas preparações naturais de surfatante⁽¹⁾

	Características do estudo	Surfatantes	Principais conclusões retiradas
Bloom et al. (1997)	Ensaio prospetivo, randomizado, duplamente cego, multicêntrico, <29 semanas, < 1250 g, uso profilático de surfatante	Calfactant (n=180) <i>versus</i> Beractant (n=195)	Melhores resultados na fase aguda com calfactant (maior intervalo de tempo entre as doses e duração mais curta da ventilação). Sem diferenças significativas a nível de complicações da prematuridade, mortalidade ou sobrevivência sem doença pulmonar crónica.
Bloom et al. (1997)	Ensaio prospetivo randomizado, duplamente cego, multicêntrico, ≤ 32 semanas, ≤ 2 kg, uso de surfatante após diagnóstico de DMH	Calfactant (n=303) <i>versus</i> Beractant (n=305)	Sem diferenças significativas a nível de complicações da prematuridade, mortalidade ou sobrevivência sem doença pulmonar crónica.
Bloom e Clark (2005)	Ensaio prospetivo, randomizado, duplamente cego, multicêntrico, < 29 semanas, ≤ 2 kg uso profilático de surfatante	Beractant (n=375) <i>versus</i> Calfactant (n=374)	Sem diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos a nível da incidência de hemorragia intraventricular, enterocolite nerosante e mortalidade sem displasia broncopulmonar. O estudo foi terminado prematuramente por não atingir os valores alvo de recrutamento.
Bloom e Clark (2005)	Ensaio prospetivo, duplamente cego, multicêntrico, tratamento de DMH com suporte ventilatório	Beractant (n=673) <i>versus</i> Calfactant (n=688)	
Lam et al. (2005)	Ensaio prospetivo randomizado, 500-1800 g, tratamento de RDS com suporte ventilatório	BLES (n=29) <i>versus</i> Beractant (n=31)	Melhoria mais célere dos índices de oxigenação com o BLES mas, no entanto, não se verificaram diferenças ao nível da mortalidade, tempo de ventilação necessário e doença pulmonar crónica.
Halliday (2005)	Meta-análise de 4 estudos : Speer (1995), Halahakoon (1999), Baroutis (2003), Ramanathan (2004) , Malloy (2005)	Poractant alfa 100 mg/kg <i>versus</i> Poractant alfa 200 mg/kg <i>versus</i> Beractant 100mg/kg	Início mais rápido de ação, com mais célere melhoria da oxigenação, com o uso de poractant alfa. Redução marcada a nível da mortalidade com poractant alfa 200 mg/kg (RR 0.29, 95% IC 0.10-0.79) comparativamente com beractant. Dose de 100 mg causa descida da mortalidade não estatisticamente significativa (RR 0.82, 95% IC 0.44-1.58) comparada com beractant.

Adaptado de Halliday (2005; Fujii e Carillo (2009); Legenda; DMH – Doença das membranas hialinas;

Surfatantes sintéticos

O uso de surfatantes naturais, embora aparentemente seguro e eficaz, acarreta, entre outras, duas preocupações: o custo e possíveis complicações imunológica. Embora ainda não tenham sido reportadas complicações infecciosas ou reações imunológicas ao uso destes produtos animais, continuam a ser feitos esforços no sentido do desenvolvimento de produtos mais seguros no que se relaciona com a transmissão de microorganismos, a exposição a proteínas animais e a mediadores inflamatórios.

Os surfatantes sintéticos mais antigos, como o palmitato de colfosceril (Exosurf[®]) e o pumactant (ALEC[®]) são compostos apenas por fosfolípidos, sem proteínas de surfatante. Diversos estudos mostraram já que os surfatantes animais têm inúmeras vantagens sobre estes surfatantes sintéticos de primeira geração (Engle (2008)). Estes benefícios incluem taxas de mortalidade mais baixas (RR: 0.63; IC 95%: 0.76-0.98; NNT 40) (Soll (2000)), menores necessidade de oxigenação e ventilação e menor incidência de pneumotórax (RR: 0.63; IC 95%: 0.53-0.75; NNT:22) (Engle (2008)). Estes surfatantes sintéticos são ainda produzidos, mas já não amplamente utilizados, e os surfatantes de origem animal tornaram-se a opção de eleição.

Os mais recentes avanços na terapia de surfatante consistem em duas preparações sintéticas que contêm aditivos que permitem melhorar as suas propriedades. Um dos surfatantes pertencentes a esta categoria é o rSP-C (Venticute[®]) que contém uma forma recombinante da SP-C. Estão a decorrer diversos estudos comparativos entre este surfatante e as opções naturais, mas não existem ainda resultados publicados (Fujii e Carillo (2009)). Sabe-se que neste surfatante sintético, a concentração de fosfolípidos é menor do que nas preparações naturais e o volume de administração necessário superior.

O outro recente surfatante sintético, lucinactant (Surfaxin[®]), contém DPPC, ácido palmítico e a adição de um polipeptídeo, KL4 (sinapultide), que se assemelha ao padrão aminoacídico da cauda da SP-B (18, Fujii e Carillo (2009)). Uma das dificuldades no seu uso relaciona-se com a sua elevada viscosidade e a necessidade de aquecimento a 44°C no 15 minutos prévios à utilização (Fujii e Carillo (2009)). Na tabela 6 encontra-se uma lista dos surfatantes sintéticos mais estudados.

Existem diversos estudos que confrontam o lucinactant com outros surfatantes, encontrando-se os principais listados na tabela 8. Da súmula destes estudos retira-se a noção de que esta nova classe de surfatantes sintéticos, liderada, atualmente, pelo lucinactant, embora ainda não comercializado nem aprovado para uso clínico, demonstra uma eficácia terapêutica pelo menos equivalente às diferentes preparações de surfatante de origem animal.

Os surfatantes sintéticos possuem ainda uma vantagem sobre os naturais do ponto de vista da mais simples manipulação química e física. É exemplo desta afirmação um novo método experimental de administração de surfatante, que requer a sua aerossolização. O surfatante sintético usado no estudo (neste caso, o lucinactant para inalação, Aerosurf[®]) foi escolhido precisamente por suportar o processo de aerossolização, mantendo as suas propriedades biológicas.

Simultaneamente, a investigação no campo dos surfatantes sintéticos prossegue, com dados recentes provenientes de estudos animais e *in vitro* a mostrarem-se promissores, nomeadamente no que toca à eficácia de diferentes péptidos SP-B, rSP-C modificadas com função melhorada e polimixina B como possíveis aditivos futuros. Igualmente, está sob investigação um grupo de aditivos capazes de diminuir a inativação de surfatante, com resultados promissores. Entre estes incluem-se o citosano, o ácido hialurónico, o dextrano e a polimixina B (Been e Zimmermann (2007)).

Tabela 8 – Estudos comparativos entre preparações naturais e sintéticas de surfatante e o surfatante sintético lucinactant⁽¹⁾

	Características do estudo	Surfatantes	Principais conclusões retiradas
Sinha et al. (2005)	Ensaio de não inferioridade prospetivo, randomizado, duplamente cego, multicêntrico, 24-28 semanas, 600-1250 g, uso profilático de surfatante	Lucinactant (n=119) <i>versus</i> Poractant alfa (n=124)	-Taxa de mortalidade aos 28 dias similar e uma taxa de DBP aos 28 dias também similar (62.2% lucinactant vs. 63.7% poractant alfa, p=NS) -As diferenças nas taxas de sobrevivência sem BPD às 36 semanas não foram estatisticamente significativas (64.7% lucinactant vs. 66.9% poractant alfa, P=0.86), sucedendo o mesmo para a frequência de morbidades como pneumotórax, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, persistência de canal arterial e retinopatia da prematuridade nos dois grupos.
Moya et al. (2005)	Ensaio randomizado, duplamente cego, multicêntrico, tratamento de DMH com suporte ventilatório, ≤32 semanas, 600-1250 g	Lucinactant (n=527) <i>versus</i> Colfosceril (n=509) <i>versus</i> Beractant (n=258)	-O Lucinactant reduziu expressivamente a incidência de DMH às 24 horas comparativamente com o palmitato de colfosceril (39.1% vs. 47.2%; OR: 0.68; IC 95%: 0.52-0.89), não se verificando diferença estatisticamente significativa com o beractant (33%) - O Lucinactant reduziu significativamente a taxa mortalidade relacionada com a DMH aos 14 dias comparativamente com palmitato de colfosceril(4.7% vs. 9.4%; OR: 0.43; IC 95%: 0.25-0.73) e beractant (4.7% vs. 10.5%; OR: 0.35; IC 95%: 0.18-0.66)
Moya et al. (2007)	Follow-up de um ano dos resultados de dois ensaios randomizados e controlados: os ensaios SELECT (Safety and Effectiveness of Lucinactant Versus Exosurf® in a Clinical Trial) e STAR (Surfaxin® Therapy Against Respiratory Distress Syndrome)	SELECT: Lucinactant (n=306) <i>versus</i> Colfosceril (n=279) <i>versus</i> Beractant (n=146)	As estimativas de mortalidade para o tempo fixado de 1 ano foram semelhantes na comparação entre o lucinactant, palmitato de colfosceril e beractant (28.1, 31.0 e 31.0%, respectivamente; p=NS)
		STAR: Lucinactant (n=98) <i>versus</i> Poractant alfa (n=92)	A estimativa de mortalidade para o tempo fixado de um ano foi similar (18.6 e 21.9%, respectivamente; p=NS).

(1) – Adaptado de Fujii e Carillo (2009); Legenda: DMH – Doença das membranas hialinas

Timing da administração de surfatante

Podemos considerar três tempos distintos de administração de surfatante: a administração profilática, precoce e de salvação. A terapêutica profilática consiste na intubação e administração de surfatante a recém-nascidos com alto risco de desenvolverem DMH, antes dos esforços de ressuscitação inicial, ou, mais comumente, após a ressuscitação inicial, mas entre os 10 e 30 minutos após o nascimento (Engle (2008)).

Caso o surfatante seja administrado depois deste período de tempo, mas até às duas horas de vida, ainda previamente ao diagnóstico de DMH, falamos de terapêutica precoce.

Por fim, considera-se a terapêutica de salvação, instituída usualmente até às 12 horas de vida, após o diagnóstico de DMH ser efectuado (Welty e Weisman (2010)).

Administração profilática ou precoce versus terapêutica de salvação isolada

A decisão de optar entre a terapêutica profilática ou precoce e a terapêutica de salvação baseia-se na identificação de um risco elevado do bebé vir a desenvolver a DMH. O principal fator envolvido é a idade gestacional, nomeadamente abaixo das 30 semanas, segundo algumas fontes (Welty e Weisman (2010)), ou abaixo das 27, ou 29 caso não tenham sido administrados corticosteróides pré-natais, segundo outras (Sweet et al. (2010)). Estes recém-nascidos apresentam um elevado risco de padecer da doença, bem como um elevado risco de mortalidade e morbidade. No caso destas crianças em risco, a terapêutica profilática e precoce está associada a um decréscimo na morbidade e mortalidade relativamente à terapêutica posterior ao diagnóstico (Welty e Weisman (2010)). Estes dados são suportados por duas revisões sistemáticas que comparam estes diferentes “timings” terapêuticos. A primeira é uma revisão da *Cochrane*, de Yost e Soll (2000), que engloba quatro estudos

randomizados e controlados com 3459 pacientes, comparando a administração precoce, anterior às duas horas de vida, e a de salvação, após um diagnóstico de DMH firmemente estabelecido. Em todos os estudos os pacientes tratados precocemente demonstraram uma taxa de mortalidade significativamente menor (19.5 *versus* 22.3%; RR 0.87, 95% IC de 0.77 a 0.99). Verificou-se igualmente um decréscimo significativo na taxa de complicações, incluindo pneumotórax (11.9 *versus* 17.1%; RR 0.70, 95% IC de 0.59 a 0.82) enfisema pulmonar (9.6 *versus* 14.8%; RR 0.63, 95% IC de 0.59 a 0.82) e doença pulmonar crônica (8.7 *versus* 10.8%; RR 0.7, 95% IC 0.55 a 0.88). Não foram verificadas diferenças entre os grupos nas incidências de CAP, hemorragia intraventricular (HIV), ROP, DBP e enterocolite necrosante.

A segunda revisão, igualmente da *Cochrane*, de Soll e Morley (2001), compara a terapêutica profilática com a terapêutica de salvação através da meta-análise de oito estudos randomizados e controlados com 2818 pacientes. Os estudos selecionaram bebês com alto risco de desenvolverem DMH, utilizando como critério de inclusão uma idade gestacional inferior a 32 semanas. Em sete estudos, os pacientes tratados profilaticamente demonstraram uma redução significativa da taxa de mortalidade comparativamente com a terapêutica de salvação (7.2 *versus* 11.7%; RR 0.61, 95% IC de 0.48 a 0.77). Numa análise secundária selecionando os recém-nascidos com idade gestacional inferior a 30 semanas, verifica-se igualmente um decréscimo (10.3 *versus* 16.3%; RR 0.62, 95% IC de 0.49 a 0.78). No que respeita a complicações, recém-nascidos tratados profilaticamente apresentaram uma menor taxa de ocorrência de pneumotórax (3.3 *versus* 5.4%, 95% IC de 0.42 a 0.89) e enfisema pulmonar (12.2 *versus* 19.8%; RR 0.54, 95% IC de 0.36 a 0.82). Não foram verificadas diferenças entre os grupos nas incidências de CAP, HIV, ROP, DBP e enterocolite necrosante (Soll e Morley (2001)). As terapêuticas profilática e precoce demonstram assim uma maior eficácia e segurança no tratamento da DMH comparativamente com a terapêutica de salvação,

podendo considerar-se como única desvantagem mais relevante associada a estas administrações mais prematuras o facto de alguns recém-nascidos serem precocemente intubados e receberem surfatante em situações que na verdade não requereriam essa terapêutica.

Administração profilática *versus* terapêutica precoce

Dados de estudos realizados previamente à difusão do uso pré-natal de corticosteróides e CPAP sugeriam indiretamente uma superioridade da administração profilática relativamente à terapêutica precoce (de la Monte et al. (1986); OSIRIS *study group* (1992)).

No entanto, com estas novas variáveis em jogo, não se pode sustentar com certeza as reais vantagens da profilaxia sobre a terapêutica precoce instituída, digamos, à primeira hora de vida, e muitos acreditam que a intubação para administração de surfatante deveria ser diferida até ser claramente necessária.

A generalização do CPAP e a possibilidade da sua aplicação imediatamente após o nascimento, tanto por tubo nasofaríngeo como por cânula nasal, permitiu aos recém-nascidos manter uma capacidade funcional residual sem recorrer a intubação imediata (Sweet e Halliday (2009)). Neste contexto, alteraram-se os paradigmas de administração profilática e precoce.

No caso da terapêutica precoce, o recém-nascido passa a ser inicialmente suportado com CPAP, sendo o surfatante administrado apenas em caso de necessidade, como terapêutica seletiva, logo que se manifestem sinais clínicos, sob a forma de um procedimento semi-eletivo.

No caso da terapêutica profilática, o interesse centra-se agora em administrar surfatante, mas evitar recorrer de forma prolongada à ventilação mecânica. Surgiu assim a técnica INSURE (*INtubate – SURfactant – Extubate to CPAP*), teoricamente consistente pois permite conciliar as vantagens da administração de surfatante evitando os perigos da VM continuada (Keszler (2009)). Ainda assim, é necessário ter em conta os riscos e dificuldades associados ao procedimento da intubação a nível neonatal, que incluem múltiplas tentativas, episódios de apneia profunda e bradicardia (Sweet e Halliday (2009)) Adicionalmente, o uso de fármacos para analgesia ou sedação no decurso do processo pode afetar os esforços respiratórios do recém-nascido (Keszler (2009)).

Impôs-se assim o confronto entre estas duas abordagens. Uma revisão da *Cochrane*, de Stevens et al. (2007), realizou uma meta-análise de seis ensaios randomizados nos quais os recém-nascidos foram divididos em dois grupos: o primeiro, sujeito a CPAP com administração seletiva de surfatante, apenas em caso de necessidade, e o segundo, submetido a intubação e administração de surfatante com VM breve (menos de uma hora), seguindo-se extubação e suporte com CPAP. Os resultados apontaram a administração profilática de surfatante como estando associada a menor necessidade de VM (RR: 0.67, IC 95% de 0.57 a 0.79), e incidência de pneumotórax (RR: 0.52, IC 95% de 0.28 a 0.96) e DBP (RR: 0.51, IC 95% de 0.26 a 0.99).

Mais recentemente, um estudo de Rojas et al. (2009), realizado num país em desenvolvimento, que incluiu 279 crianças nascidas entre as 27 e 31 semanas de gestação, com evidência de dificuldade respiratória, analisou o efeito da administração de surfatante na primeira hora de vida, seguida de CPAP, *versus* recurso a CPAP, isoladamente. Os recém-nascidos do primeiro grupo demonstraram uma menor necessidade de ventilação mecânica subsequente (26% versus 39%), inferior incidência de pneumotórax (2% versus 9%) e uma tendência para redução na incidência de doença pulmonar crónica (49% versus 59%, não

estatisticamente significativo). Este estudo sugere vantagens da atitude profilática a nível de morbidades na DMH.

No entanto, um estudo multicêntrico europeu, o CURPAP, cujos resultados finais foram publicados em 2010 (Sandri et al. (2010)), contraria estas conclusões. O estudo procurou determinar se a administração profilática de surfatante seria mais eficaz do que terapêutica seletiva, em 208 recém-nascidos de gestações das 25 às 29 semanas. Relativamente ao *outcome* primário, que correspondeu à necessidade de ventilação mecânica, no decurso dos 5 primeiros dias de vida, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo profilático e o grupo inicialmente sujeito a CPAP (31.4% versus 33%, respetivamente; IC de 95% de 0.64 a 1.41). Igualmente, a mortalidade, sobrevivência aos 28 dias de vida e às 36 semanas de idade pós-menstrual e a incidência das principais morbidades da prematuridade foram similares nos dois grupos.

Este estudo recomenda, assim, que na população de recém-nascidos entre as 25 e as 28 semanas e que respirem espontaneamente, não requerendo intubação à nascença, se recorra à administração seletiva ao invés da administração profilática de surfatante (Sweet e Halliday (2009), Sandri et al. (2010)).

As discrepâncias dos resultados obtidos nestes estudos inviabiliza a instituição de um protocolo standard que possa reger a prática clínica neste campo específico.

Doses de surfatante e múltiplas administrações

Relativamente à dose de surfatante, é necessária, para uma ação conveniente, uma quantidade mínima de 100mg/Kg de fosfolípidos, embora dados clínicos sugiram que uma dose de 200 mg/Kg terá uma semi-vida mais longa e uma melhor resposta aguda (Sweet et al. (2010)).

No que respeita à necessidade e quantificação de múltiplas administrações de surfatante, não existe um consenso definido. Uma revisão da *Cochrane*, Soll e Ozek (2009), debruça-se sobre esta matéria, incluindo três ensaios. Dois dos ensaios comparavam uma dose única versus múltiplas doses de surfatante de origem animal em crianças com DMH diagnosticada. A meta-análise destes ensaios sugeriu uma redução do risco de pneumotórax (RR 0.52; 95% IC 0.30 a 0.88) e uma tendência para a redução do risco de mortalidade (RR 0.63, 95% IC 0.39 a 1.02), no grupo sujeito a múltiplas doses. O ensaio restante comparava as mesmas variáveis, mas recorrendo a surfatante sintético em recém nascidos com alto risco de desenvolver DMH. Este estudo reportou um decréscimo na incidência de enterocolite necrosante (RR: 0.2, 95% IC 0.08 a 0.51) e da mortalidade (RR 0.56, 95% IC 0.39 a 0.81), igualmente no grupo sujeito a múltiplas doses. Em todos os ensaios foram verificadas melhorias mais significativas a nível da oxigenação e necessidade de ventilação no grupo de recém-nascidos a quem foi administrado múltiplas doses, e nenhuma complicação associada a este procedimento foi reportada.

Relativamente aos protocolos que orientam estas múltiplas administrações, dependerá das *guidelines* de referência. A *guideline* Canadiana (Davis e Barrington (2005)) é assertiva e específica, advogando uma nova dose de surfatante caso o recém-nascido permaneça por mais de duas horas em oxigénio de concentração superior a 30%, após a primeira dose. A *guideline* Europeia defende um protocolo mais flexível, baseando a administração de novas doses na condição clínica do recém-nascido e nas suas necessidades de oxigénio (Sweet et al. (2010)).

A terapia de surfatante após os primeiros dias de vida foi estudada apenas num estudo de Pandit et al. (1995), numa amostra reduzida de 10 recém-nascidos entre 7 e 30 dias de vida que requeriam um FiO_2 superior a 40%, com alguma melhoria aguda em termos do valor de FiO_2 , mas sem qualquer evidência de diferença nas consequências a longo prazo.

Modo de administração do surfatante

A técnica de administração de surfatante é uma questão que, por si só, gera preocupação e tem suscitado a procura de métodos alternativos. Sabendo-se que o surfatante necessita de ser administrado diretamente nos pulmões, recorre-se atualmente à intubação endotraqueal conjugada com um período, mesmo que curto, de ventilação. Este procedimento expõe os recém-nascidos a numerosas complicações, nomeadamente pela iniciação da cascata inflamatória, ocasionando dano pulmonar e, eventualmente, doença pulmonar crónica.

Após a intubação, o surfatante pode ser administrado em bólus ou por infusão. Em modelos animais, a administração em bólus demonstra uma distribuição mais uniforme do que a infusão durante um período de 30 minutos (Engle (2008)). No entanto, um pequeno ensaio clínico realizado em recém-nascidos humanos prematuros não demonstrou diferenças estatisticamente significativas nos resultados clínicos (Zola et al. (1993)). Uma vez que os dados disponíveis são limitados e pouco claros, não existe consenso quanto ao método ideal de administração de surfatante em recém-nascidos pré-termo (Engle (2008)). Adicionalmente, não existe evidência científica que suporte a prática de auxiliar a distribuição do surfatante colocando o recém-nascido em diferentes posições no decurso da administração (Sweet e Halliday (2009)).

No entanto, decorre a investigação de alternativas viáveis. O uso combinado de CPAP precoce e administração de surfatante por um fino cateter endotraqueal demonstrou um decréscimo na necessidade de ventilação mecânica em recém nascidos de muito baixo peso (Kribs (2006)). Outras alternativas promissoras incluem a administração broncoscópica, a deposição nasofaríngea, o uso de máscara laríngea e a aerossolização (Been e Zimmermann (2007)). Um pequeno ensaio piloto de Finer et al. (2010b), em 17 recém-nascidos, testou precisamente a aerossolização, utilizando lucinactant aerossolizado, que aparentou ser bem

tolerado, obtendo resultados comparáveis aos da administração endotraqueal. São necessários, no entanto, ensaios controlados de forma a comprovar a viabilidade clínica destas alternativas.

Perspetivas futuras

As investigações no campo dos surfatantes decorrem no intuito de reduzir a mortalidade associada a DMH mas também pela diminuição da incidência de DBP em recém-nascidos de muito baixo peso, valor que se mantém elevado. (Engle (2008)).

Um possível caminho para a redução da taxa de DBP pode passar pelo conhecimento da contribuição das lesões pulmonares de origem inflamatória e oxidativa para a patogénese desta sequela. Estas lesões contribuem ainda para a própria inativação do surfatante, respectivamente por transudação alveolar de proteínas plasmáticas e pela formação de radicais livres (Dani et al. (2009)). Assim, a combinação de surfatante com agentes anti-inflamatórios e antioxidantes poderá representar uma ferramenta na diminuição do risco de recém-nascidos pré-termo desenvolverem DBP. A combinação de surfatante com um corticóide (budesonido) foi recentemente estudada por Yeh et al. (2008), tendo este estudo piloto demonstrado uma melhoria significativa do resultado combinado da mortalidade e DBP, em recém nascidos prematuros. No campo dos antioxidantes, estudos em modelos animais reportam aumentos significativos das enzimas antioxidantes após a instilação de surfatante combinado com superóxido dismutase (SOD) e catalase (Dani et al. (2009)).

A solução ideal para a terapia de surfatante seria a possibilidade de estimulação da produção de surfatante endógeno, ainda no período pré-natal. Um fármaco promissor parece ser o ácido docosahexaenóico, que demonstrou estimular a produção de DPPC em ratos, quando administrado à mãe no decurso da gravidez (Been e Zimmermann (2007)).

Na tabela 9 encontram-se resumidas recomendações gerais referentes ao uso de preparações de surfatante no tratamento da DMH.

Tabela 9

Resumo e recomendações

Administração de surfatante exógeno⁽¹⁾

- (a) Nos surfatantes disponíveis e licenciados atualmente, as preparações naturais apresentam superioridade ao nível da mortalidade, necessidade de ventilação e complicações (nível de evidência 1) (Engle (2008)).
- (b) O poractant alfa na dose inicial de 200 mg/Kg demonstrou ser superior no tratamento da DMH à dose 100 mg/Kg do mesmo surfatante e de 100 mg/Kg de beractant, com início mais rápido de ação e melhorias ao nível da oxigenação e mortalidade (nível de evidência 2) (Moya et al. (2005)).
- (c) O surfatante sintético lucinactant, embora ainda não licenciado, demonstrou eficácia terapêutica pelo menos equivalente à de preparações de surfatante de origem animal (Moya et al. (2007)).
- (d) A maior parte das *guidelines* atuais ainda recomendam a administração profilática de surfatante em caso de gestações abaixo 27 semanas ou 29 semanas, caso não tenham sido submetidos a corticosteróides pré-natais (Sweet et al. (2010)).
- (e) O papel da administração profilática de surfatante encontra-se atualmente em reavaliação. Estudos anteriores defendiam a terapêutica profilática como vantajosa a nível de morbidades. Já o estudo multicêntrico europeu CURPAP, com resultados publicados recentemente (Sandri et al. (2010)), não encontra estes benefícios.
- (f) A administração de múltiplas doses de surfatante está associada a melhorias a nível da oxigenação e incidência de complicações, bem como a uma tendência para a redução da mortalidade (Soll e Ozek (2009)).
- (g) A *guideline* Europeia (Sweet et al. (2010)) defende a administração de novas doses em função da condição clínica do recém-nascido e nas suas necessidades de oxigénio.

⁽¹⁾ - Conclusões adaptadas dos artigos referenciados

O papel dos diferentes tipos de ventilação na abordagem da DMH

Ventilação não invasiva

Continuous positive airway pressure (CPAP)

Tradicionalmente, era prática corrente o uso da ventilação mecânica com *positive end-expiratory pressure* (PEEP) em recém-nascidos com DMH, como forma de evitar e corrigir atelectasias e facilitar a administração repetida de surfatante exógeno (Welty (2010)).

Apesar da melhoria das técnicas de ventilação, a DBP mantém-se como uma importante causa de morbidade em recém-nascidos pré-termo. O barotrauma, volutrauma e a inflamação induzida pelo oxigênio contribuem significativamente para o desenvolvimento desta seqüela em recém-nascidos ventilados (Ramanathan (2010)).

Neste contexto, o uso de CPAP surgiu como uma alternativa, permitindo estabelecer uma capacidade residual funcional sem recorrer imediatamente à ventilação (Sweet e Halliday (2009)). Grande parte dos dados comparativos entre ventilação e CPAP reportam para estudos observacionais, e apenas dois ensaios multicêntricos confrontam estas duas variáveis. No ensaio *Continuous Airway Pressure or Intubation at Birth* (COIN), de Morley et al. (2008), 610 recém-nascidos de gestações entre as 25 e 28 semanas que necessitaram de suporte respiratório aos 5 minutos de vida, foram distribuídos de forma aleatória entre CPAP isolado ou intubação e ventilação. A administração de surfatante não foi mandatória, ficando ao critério do neonatologista. Às 36 semanas de idade gestacional corrigida, não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas no *outcome* primário definido, o número de mortes ou taxa de DBP, entre os recém-nascidos sujeitos a CPAP e aqueles intubados, favorecendo a tendência o uso de CPAP (34 *versus* 39%, OR 0.8, IC de 95%, 0.58-1.12). Adicionalmente, houve uma decréscimo (para cerca de metade) no uso de surfatante no grupo CPAP

comparativamente com o grupo sujeito a intubação (38 versus 77%) , bem como uma redução nos dias de ventilação. Em termos de complicações, verificou-se uma maior incidência de pneumotórax no grupo designado para CPAP (9.1 versus 3.0; $p=0.001$).

No ensaio *Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants* , Finer et al. (2010a), 1316 recém-nascidos foram distribuídos entre intubação com administração de surfatante até uma hora de vida, seguida de suporte ventilatório convencional, e suporte com CPAP, isoladamente. O *outcome* primário correspondia a morte ou DBP, e os resultados não revelaram uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo sujeito a CPAP e o grupo submetido intubação com surfatante (respetivamente, 48.7% versus 54%; RR com CPAP: 0.91; IC de 95% de 0.83 a 1.01). Igualmente, os recém-nascidos do grupo CPAP demonstraram uma menor necessidade de intubação ou corticosteróides pós-natais para tratamento da DBP ($p<0.001$), um número reduzido de dias dependentes de VM, quando esta foi posteriormente necessária ($p=0.03$), e uma maior probabilidade de sobrevivência e sem dependência de VM ao sétimo dia de vida.

Estes resultados sugerem que, excluindo o maior risco de pneumotórax no caso do ensaio COIN, o uso de CPAP como suporte inicial não prejudicará o recém-nascido comparativamente com a ventilação mecânica (mesmo com uso de surfatante) evitando ainda as possíveis complicações ocasionadas por esta técnica de suporte.

Quanto ao *timing* da instituição da terapêutica com CPAP, quanto mais precoce for a sua aplicação, mais elevada será a probabilidade de evitar a ventilação mecânica (RR 0.55 IC de 95% 0.32-0.96; NNT 6) (Ho et al. (2002)). Deve ser usada uma pressão de pelo menos 5 cm H₂O (Sweet et al. (2010)). O CPAP pode ser aplicado através de cânulas uni ou binasais curtas, tubo nasofaríngeo longo ou máscara nasal (Ramanathan (2010)). Embora não existam dados comparativos dos efeitos a longo prazo do uso destes diferentes dispositivos, estudos

demonstram que a cânula binasal reduz o risco de re-intubação, comparativamente com a cânula uninasal (RR 0.59; IC de 95% 0.41-0.85; NNT 5) (De Paoli et al. (2002)).

Nasal Intermittent positive-pressure ventilation (NIPPV)

A NIPPV é uma forma de ventilação não invasiva que permite estabelecer ciclos ventilatórios através de uma cânula nasal ou tubo nasofaríngeo. A NIPPV pode ser sincronizada (SNIPPV) ou não sincronizada, consoante a coordenação com os esforços respiratórios do recém-nascido (Bhandari (2010)). A NIPPV tem demonstrado diminuir o número de episódios de apneia. Adicionalmente, verifica-se um decréscimo dos movimentos tóraco-abdominais assíncronos, possivelmente como consequência de uma melhor estabilização da parede torácica e diminuição da resistência ao fluxo do ar. O uso desta técnica aumenta o volume corrente e o volume minuto, diminuindo o esforço respiratório requerido aos recém-nascidos, comparativamente com o CPAP (Ramanathan (2010)).

Na comparação entre a NIPPV e a ventilação mecânica, o estudo randomizado de Ramanathan et al.(2009) é o maior realizado até à data, tendo demonstrado um decréscimo significativo no número de recém-nascidos sujeitos a ventilação aos 7 dias de vida, e uma redução na incidência de DBP (Ramanathan et al. (2009)). Já na comparação entre a NIPPV e a CPAP, Ramanathan (2010) analisa seis estudos randomizados que comparam estas duas estratégias, incidindo especialmente sobre a altura da extubação. A taxa de insucesso deste procedimento foi significativamente menor em todos estes estudos para o grupo sujeito a NIPPV.

Recentemente, um estudo retrospectivo de Bhandari et al. (2009), ao confrontar a SNIPPV com a CPAP, determinou, no subgrupo de recém-nascidos com peso entre 500g e

750g, uma probabilidade menor de ocorrência de DBP (OR: 0.29; IC de 95% 0.11–0.77; p=0.01), DBP/morte (OR: 0.30; IC de 95% 0.11– 0.79; p=0.01), défice neurológico (OR: 0.29; IC de 95% 0.09 – 0.94; p=0.04) e défice neurológico/morte (OR: 0.18; IC de 95% 0.05– 0.62; p=0.006). Esta relação não se verificou na análise geral dos recém-nascidos, onde a incidência de mortalidade e DBP foi superior no grupo sujeito a SNIPPV, facto que poderá em parte estar relacionado com médias de peso e idade gestacional inferiores neste grupo. Independentemente deste facto, a técnica SNIPPV demonstrou resultados efetivamente positivos no grupo de maior risco de DBP e morte, os recém-nascidos de extremo baixo peso (menor que 750g).

Não existem, até à data, estudos que comparem diretamente a SNIPPV com NIPPV não sincronizada. A literatura atual sugere que são equiparáveis em termos de eficácia mas, no entanto, considerações de ordem fisiológica aconselham o uso do modo sincronizado, pois permitirá, supostamente, a obtenção de volumes correntes mais consistentes (Ramanathan (2010)).

Ventilação invasiva

Estratégias de ventilação mecânica

A ventilação assistida deve ser iniciada quando ocorre falência respiratória, caracterizada pela presença de um dos seguintes critérios: acidose respiratória, documentada por um pH arterial inferior a 7.20 e uma PaCO₂ superior a 60 mmHg; hipóxia, com PaO₂ inferior a 60 mmHg apesar de suplementação com oxigénio a 70% por CPAP nasal; apneia severa (Welty (2010)).

Os ventiladores atuais são notavelmente evoluídos comparativamente com os utilizados inicialmente nos anos 60, uma vez que a incorporação de microprocessadores permite agora ao clínico programar diversos parâmetros da ventilação. A própria atitude dos neonatologistas perante a ventilação mecânica mudou consideravelmente no decurso dos últimos anos. Foram aplicados protocolos de desmame e extubação mais agressivos, reduzindo a duração típica da ventilação mecânica .

A ventilação mecânica pode ser fornecida sob duas formas: ventilação convencional e ventilação de alta frequência.

Ventilação convencional

Com o evoluir das ventilações não invasivas, o uso da ventilação mecânica começa a restringir-se a casos mais severos, correspondentes em numerosas situações a prematuros mais pequenos e imaturos, extremamente vulneráveis às lesões consequentes ao uso da ventilação. Assim, concentram-se esforços na tentativa de recorrer a modos e modalidades mais suaves de suporte ventilatório, de forma a evitar ou diminuir os impactos do “barotrauma”, e dos mais recentemente estudados “volutrauma” e atelectrauma”, resultantes de grandes volumes pulmonares com distensão alveolar excessiva e ciclos repetitivos de colapso/expansão alveolar, respectivamente (Keszler (2009)).

Consideram-se, na ventilação convencional, quatro modos ventilatórios, correspondentes a diferentes formas de fornecer o ar ao recém-nascido: ventilação intermitente mandatória (IMV), ventilação intermitente mandatória sincronizada (SIMV), ventilação assistida/controlada (A/C) e ventilação de pressão de suporte (PSV) (Donn (2009)). Os três últimos modos enumerados correspondem a *patient-triggered ventilation* (PTV). Excluindo a IMV, que está associada a ocorrência frequente de assincronia e impedimento da

respiração espontânea do recém-nascido fora das insuflações, não existem benefícios claros da utilização de um dos modos em detrimento dos restantes (Baumer (2000), Donn (2009)). A PSV mostra alguns resultados promissores, como no caso dos estudos de Reyes et al. (2006) e Gupta et al. (2009), que demonstram melhorias a nível do volume corrente espontâneo e da ventilação/minuto, mas são necessários estudos mais alargados para analisar credivelmente os seus possíveis benefícios. Assim, presentemente, a experiência profissional do clínico e da instituição em causa assumem-se como norma mais importante de escolha do modo de ventilação do que as possíveis discrepâncias entre os mesmos (Sweet et al. (2010)).

Para além do modo, é necessário caracterizar as modalidades de ventilação, que diferem pela variável que vai gerir e limitar a insuflação mecânica, utilizando-se dois tipos em neonatologia: a ventilação a pressão controlada (VPC) e a ventilação a volume controlado (VVC).

Na ventilação a pressão controlada, a pressão da insuflação é limitada, ao passo que o volume é variável e dependente da *compliance* pulmonar. Na ventilação a volume controlado, o volume da insuflação é limitado, e a pressão modificar-se-á consoante a *compliance* pulmonar, de forma inversamente proporcional (Donn (2009)).

Na confrontação entre estas duas modalidades de ventilação, salienta-se os resultados de uma revisão sistemática da *Cochrane*, de Wheeler et al. (2011). Na súmula dos doze estudos randomizados analisados, verifica-se que o uso de VVC comparativamente com VPC está associado a um decréscimo do *outcome* combinado de morte ou DBP (RR: 0.73, IC de 95% de 0.57 a 0.93; NNT 8, IC de 95% de 5 a 33), dos dias de ventilação (RR: média de menos 2.36 dias (IC de 95% de menos 3.9 a menos 0.8 dias) e do risco de hipocápnia (RR: 0.56; IC de 95% de 0.33 a 0.96; NNT 4; IC de 95% de 2 a 25). Para além de mostrar uma clara vantagem associada ao uso da VVC, esta revisão não encontrou qualquer efeito adverso subjacente à sua utilização.

É relevante salientar, dentro da VVC, uma modalidade específica de ventilação que aparenta benefícios significativos, a ventilação com volume garantido (VVG). Esta pode ser combinada com qualquer dos modos básicos de ventilação. A VVG demonstrou diminuir a variabilidade do volume corrente fornecido, reduzir em 40% a proporção de volumes correntes excessivos e reduzir em 50% a proporção de valores baixos de pCO₂ (Keszler (2009)). Adicionalmente, um estudo Lista et al. (2004), em 53 prematuros, reportou uma redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do tempo de ventilação mecânica com o uso de VVG.

Embora não existam estudos randomizados que provem efeitos da VVG a nível do risco de DBP, os dados disponíveis sugerem que a combinação desta modalidade ventilatória específica com outras técnicas que visem otimizar o volume pulmonar e assegurar a distribuição uniforme do volume corrente, corresponde a uma estratégia plausível para diminuir as lesões pulmonares causadas pela ventilação (Keszler (2009)).

Ventilação de alta frequência

Na ventilação de alta frequência são fornecidos volumes correntes inferiores aos da ventilação convencional, a um ritmo mais célere (Donn (2009), Ramanathan e Sardesai (2008)). São utilizados principalmente dois tipos em recém-nascidos: a ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV) e a ventilação de alta frequência a jato (HFJV). A HFOV fornece volumes menores (1 a 2 ml/Kg) a um maior ritmo, usualmente de 8 a 15 Hz. No caso da HFJV, os volumes correntes fornecidos variam de 1 a 3 ml/Kg, ao ritmo de 240 a 660 insuflações por minuto (Donn (2009)).

Na confrontação destes tipos de ventilação com as técnicas de ventilação convencionais mais recentes, consideremos primeiramente a HFJV. Os resultados obtidos por

estudos não são conclusivos. Um ensaio de Keszler et al. (1997) reportou uma redução na incidência de DBP associada ao uso de HFJV, mas um ensaio de Wiswell et al. (1996) não demonstrou esta redução, tendo mesmo sido interrompido precocemente por aumento da incidência de HIV e LPV no grupo sujeito a HFJV .

Os ensaios que se debruçam sobre o uso da HFOV revelam igualmente resultados inconclusivos e mesmo contraditórios. Cools et al. (2010) publicaram uma revisão sistemática procedendo a uma meta-análise de 10 estudos randomizados, envolvendo 3229 recém-nascidos, que comparavam a HFOV com a ventilação convencional, avaliando como *outcomes* primários a incidência de DBP às 36 semanas de idade pós-menstrual, complicações neurológicas severas ou morte. A HFOV demonstrou ter eficácia equiparável à ventilação convencional, não sustentando os resultados o uso seletivo de HFOV em recém-nascidos com base na idade gestacional, peso à nascença, severidade da doença pulmonar, ou exposição a corticosteróides pré-natais.

Na generalidade, salienta-se de novo a ideia de que variáveis como a experiência do clínico responsável e do centro hospitalar em causa, as características clínicas do recém-nascido, bem como o uso de estratégias e protocolos com vista a minimizar a lesão pulmonar, parecem assumir-se como mais preponderantes do que o modo de ventilação escolhido. Independentemente do mecanismo ventilatório de opção, é fundamental reduzir ao mínimo possível o período de ventilação mecânica e avaliar e otimizar cuidadosamente a forma como este decorre, de forma a facilitar o posterior desmame da ventilação (Welty (2010)).

Na figura 1 encontra-se sumariado o processo generalizado de abordagem de recém-nascidos de muito baixo peso, em termos de suporte respiratório, numa realidade de uso corrente do CPAP.

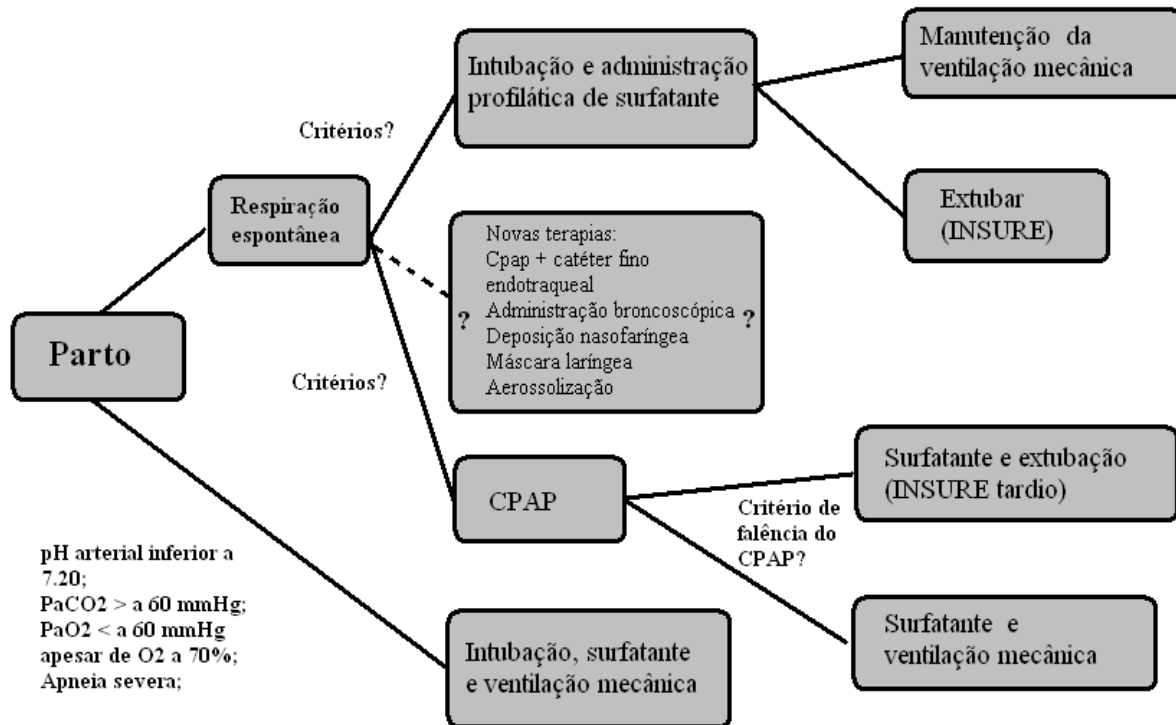


Figura 1⁽¹⁾ – Diagrama das opções de suporte respiratório para recém-nascidos de muito baixo peso. Recém-nascidos com esforço respiratório insuficiente ou em falência respiratória são sujeitos a ventilação mecânica. Relativamente a recém-nascidos com bom esforço respiratório, a opção entre a administração profilática de surfatante pelo método INSURE ou suporte com CPAP e administração seletiva de surfatante em caso de necessidade não é consensual. No caso de suporte com CPAP, isoladamente, o seu fracasso acarreta administração de surfatante com subsequente extubação (INSURE tardio) ou manutenção da ventilação mecânica, mas os critérios de falência não estão rigorosamente definidos. Em adição, encontra-se em estudo novos métodos de administração de surfatante.

⁽¹⁾ – Adaptado de Keszler (2009)

Redução da duração da ventilação mecânica e melhoria do prognóstico

Devido às sequelas atribuíveis à ventilação mecânica, procura-se evitar o seu uso recorrendo a outras soluções como o CPAP ou NIPPV. Contudo, quando a necessidade de ventilação mecânica se torna imperativa, o uso de certas técnicas ou terapêuticas auxiliares podem minimizar o tempo durante o qual o recém-nascido está sujeito a esse suporte ventilatório.

Administração de cafeína

O uso das metilxantinas e, especificamente, da cafeína, é uma terapia já estabelecida no tratamento da apneia da prematuridade e como facilitador da extubação da VM. O estudo *Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP)*, de Schmidt et al. (2006), estudou os efeitos a curto prazo da terapêutica com cafeína e permitiu, fazendo o follow-up dos bebês envolvidos no estudo, analisar os efeitos a longo prazo, uma variável menos pesquisada. Um total de 2006 recém-nascidos que necessitaram de terapêutica para a apneia da prematuridade foram distribuídos aleatoriamente entre administração de cafeína e placebo. Os recém-nascidos sujeitos a terapêutica com cafeína foram extubados em média uma semana antes daqueles sujeitos a placebo (cafeína: média de idade pós-menstrual de 31.0 semanas, amplitude interquartil 29.4 a 33.0; placebo: média de idade pós-menstrual de 32.0 semanas, amplitude interquartil 30.3 a 34.0), verificando-se igualmente um decréscimo na incidência de DBP (36% versus 47%; OR 0.63; IC 95% de 0.52 a 0.76). Embora tenha sido associada à cafeína uma perda de peso nas 3 semanas após o início do tratamento, não há qualquer efeito estatisticamente significativo ao nível da mortalidade, sinais ecográficos de lesão cerebral ou enterocolite necrosante.

O follow-up aos 18 meses revelou uma melhoria associada à terapêutica com cafeína no *outcome* combinado de morte ou défices neurológico (OR: 0.77; IC de 95% de 0.64 a 0.93), redução da incidência de paralisia cerebral (OR: 0.58; IC de 95% de 0.39 a 0.87) e atraso cognitivo (OR: 0.81; IC de 95% de 0.66 a 0.99) (Schmidt et al. (2007)).

Hipercápnia permissiva

A atitude perante a monitorização dos valores dos gases sanguíneos tem mudado nos anos recentes. Atualmente, os neonatologistas já não têm por objetivo manter estes valores dentro dos parâmetros considerados normais, programando agora a ventilação de forma a obter valores abaixo dos de referência, embora ainda dentro de um limite aceitável (Keszler (2009)). Este gesto tem por intuito permitir uma extubação mais precoce da VM e evitar a hipocápnia, responsável por um risco acrescido de DBP e LPV (Sweet et al. (2010)), e embora careça de uma sustentação científica de escala efetivamente capaz de categorizar o seu benefício, é advogado por alguns estudos já realizados.

Um estudo retrospectivo de Hermeto et al. (2009), estudou a duração dos períodos de VM em recém-nascidos com peso ≤ 1250 g, após a aplicação de um protocolo de ventilação específico. O protocolo preconizava a manutenção, durante os primeiros 5 dias de vida, de valores de pH entre 7.22 e 7.35 e PaCO₂ entre 45 e 55 mmHg e, posteriormente, valores de pH entre 7.20 e 7.40 e PaCO₂ entre 50 e 70 mmHg. Foram comparados os resultados obtidos antes da aplicação do protocolo, um ano depois, e dois anos após a aplicação deste. Nos recém-nascidos sujeitos ao protocolo dois anos depois da sua introdução, verificou-se uma antecipação significativa do dia em que se realizou a primeira tentativa de extubação (média de 1.2 dias; amplitude inter-quartil 0.7 a 5.0 dias) comparativamente com o período prévio à instituição do protocolo (média de 5.0 dias; amplitude inter-quartil 2.0 a 23 dias). Foi igualmente reportada uma diminuição da taxa de falência de extubações ao segundo ano de instituição do protocolo (20% versus 40%) e uma redução da duração da VM de 18 para 6 dias (com amplitudes inter-quartil de 4 a 40 dias e 1 a 17 dias, respectivamente).

Revela-se importante, no entanto, a realização de um estudo randomizado prospetivo que permita sustentar mais solidamente e validar os efeitos benéficos da hipercápnia

permissiva sugeridos por este estudo, bem como avaliar potenciais efeitos a longo prazo a nível da DBP e neurodesenvolvimento (Hermeto et al. (2009)).

Suplementação de oxigénio após a estabilização

No decurso de diferentes estudos que foram sendo realizados subordinados à temática do suporte de oxigénio a recém-nascidos pré-termo, embora não se definissem concretamente os níveis óptimos de saturação de oxigénio (SpO₂), generalizou-se a ideia de que valores elevados deveriam ser evitados. Reportava-se que níveis elevados de saturação estariam associados a uma maior incidência de sintomas respiratórios e de dependência crónica de oxigénio, ao passo que níveis de saturação inferior reduziriam o risco de retinopatia da prematuridade e de DBP (Sweet et al. (2010)).

Resultados mais recentes começam a questionar esta tendência. No ensaio SUPPORT (*Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments*) de Carlo et al. (2010), 1316 recém-nascidos nascidos previamente às 28 semanas de gestação foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, um sujeito a uma SpO₂ inferior, entre 85 a 89%, e o outro a uma SpO₂ superior, de 91 a 95%. Os resultados revelaram efetivamente uma menor incidência de retinopatia da prematuridade no grupo sujeito ao nível mais baixo de saturação de oxigénio (8.6% *versus* 17.9%; RR 0.52; IC de 95% de 0.37 a 0.73; p<0.001), mas igualmente um aumento significativo da mortalidade prévia à alta hospitalar (19.9% *versus* 16.2%; RR 1.27; IC de 95% de 1.01 a 1.60; p=0.04).

Os resultados obtidos neste estudo legitimaram os *Data Monitoring Committees* (DMC) de outros estudos em curso a analisarem os dados de que já dispunham de forma a verificar se os resultados obtidos justificavam uma interrupção precoce do recrutamento. Esta análise decorreu no caso dos ensaios *Benefits of Oxygen Saturation Targeting* (BOOST II,

Stenson et al. (2011)) a decorrer no Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia, que comparavam a sobrevida associada a uma SpO₂ de 85 a 89% com a SpO₂ de 91 a 95% em recém-nascidos de idade gestacional inferior a 28 semanas.

Em Dezembro de 2010, foi efectuada uma análise da sobrevida às 36 semanas de idade pós-menstrual, aglomerando os 1316 recém nascidos do estudo SUPPORT com 2315 recém-nascidos dos ensaios BOOST II do Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia. Na generalidade dos recém-nascidos, o grupo sujeito nível mais elevado de SpO₂ (91 a 95%) demonstrou uma sobrevida superior (17.3% *versus* 14.4%; RR 1.21; IC de 99.73% de 0.96 a 1.52; p=0.015). Devido aos valores verificados, o recrutamento em ambos os ensaios foi encerrado.

Os resultados obtidos nestes ensaios sugerem cautela em recorrer a níveis baixos de SpO₂, pelo risco de mortalidade que acarretam. No entanto, são necessários estudos da mortalidade e morbidade a longo prazo associadas aos diferentes níveis de SpO₂, de forma a poder emitir recomendações devidamente fundamentadas. Uma meta-análise prospectiva, *Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol* (NeOProm), pretende analisar precisamente os resultados destes ensaios, definindo como *outcome* primário a sobrevivência sem morbilidades associadas, esperando-se resultados em 2014.

Óxido nítrico inalado (iNO)

Está comprovado o contributo do óxido nítrico em casos de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (PPHN). Estudos em animais prematuros com DMH, revelaram precisamente uma resistência vascular pulmonar aumentada, bem como uma pressão elevada na artéria pulmonar, e o iNO demonstrou melhorar a oxigenação nestes casos (Soll (2009)).

Os estudos em animais demonstraram, igualmente, melhoria da função de surfatante, um atenuar da lesão pulmonar hiperóxica e promoção da maturação pulmonar.

Em recém-nascidos humanos, os estudos são menos claros e consensuais, quer pelos resultados em si, quer pela heterogeneidade das próprias estruturas dos estudos.

Uma atualização de uma revisão da Cochrane, de Barrington e Finer (2010), centrada no uso de iNO em recém-nascidos em falência respiratória, analisou 14 estudos. Numa meta-análise dos estudos em causa, foi concluído que em prematuros em falência respiratória grave, a terapêutica com iNO, embora associada a melhorias da oxigenação a curto prazo, não melhorou a sobrevida com ou sem DBP nem o risco de lesões cerebrais, estando até associada a um aumento da incidência do *outcome* combinado HIV severa e LPV. Conclui-se então, nesta revisão, que o iNO não deve ser administrado de forma generalizada nos prematuros em falência respiratória hipóxica. No caso de recém-nascidos cuja doença não é tão severa, mas se encontram mesmo assim numa situação de risco aumentado de desenvolver DBP, a terapêutica com iNO revelou-se igualmente ineficaz. Os dados da literatura atual não favorecem assim o uso de iNO como forma de prevenção da DBP. Nesta revisão, o único contexto no qual se parece tirar benefício do uso de iNO é no subgrupo de prematuros que ainda necessitam de suporte respiratório entre os 7 e 21 dias de vida, com redução da incidência de DBP. Este efeito é mais notório entre os 7 e 14 dias em recém-nascidos com doença menos severa, correspondendo o NNT a aproximadamente 14 prematuros.

Os dados atuais não favorecem o uso de iNO na abordagem *standard* da DMH. São necessários estudos que demonstrem de forma mais categórica a eficiência da terapêutica com iNO em certos subgrupos clínicos, e que tracem protocolos que estabeleçam doses e *timings* de utilização, variáveis que carecem atualmente de otimização. Adicionalmente, a terapêutica com iNO é dispendiosa, surgindo a necessidade de delinear as situações nas quais o custo-benefício é compensatório.

Perspetivas futuras

Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)

O método de ventilação mecânica NAVA constitui uma nova abordagem baseada na resposta neural respiratória. No decurso da respiração, o centro respiratório envia o sinal através do nervo frénico e excita o diafragma. Esta atividade eléctrica do diafragma (Edi) vai controlar o processamento da ventilação. (Ramanathan (2010)). No modo NAVA, o ventilador é diretamente ativado pelo Edi do paciente e o grau de suporte proporcional à duração e força do sinal Edi. Ocorre então um sincronismo paciente-ventilador no que se refere tanto ao *timing* como ao volume da respiração assistida.

Um pequeno estudo fisiológico de Beck et al. (2009), debruçou-se sobre a possibilidade do uso da NAVA em prematuros de baixo peso, numa amostra de 7 recém-nascidos de gestações de, em média, 26 semanas, e com um peso médio de 936 g. Para esse fim, comparou sequencialmente as prestações da ventilação mecânica (PSV ou PSV com VG) NAVA invasiva (com intubação endotraqueal) e, após extubação, NAVA não invasiva (por cânula nasal), em cada recém-nascido. Os resultados sugeriram que a NAVA pode ser usada com segurança de forma invasiva ou não invasiva, em recém-nascidos de peso tão baixo como 640 g e em idades tão precoces como 3 dias de vida. Quando usada durante o período de intubação, a NAVA (invasiva) proporcionou uma ventilação síncrona e adequada. Adicionalmente, esta sincronia manteve-se mesmo após a extubação, enquanto se ventilava o recém-nascido de forma não invasiva com um interface que permitia fugas excessivas.

Apesar de se tratar de um estudo fisiológico que não permite retirar conclusões em termos de utilidade clínica da NAVA, demonstra o potencial desta técnica no campo da

ventilação síncrona assistida em prematuros, tanto de forma invasiva como não invasiva (Beck et al. (2009)).

Não existem ainda estudos que reportem os efeitos desta estratégia a nível da função pulmonar de recém-nascidos com DMH (Ramanathan (2010)).

Na tabela 10 encontram-se resumidas recomendações gerais referentes ao uso das diferentes estratégias ventilatórias na abordagem da DMH.

Tabela 10

Resumo e recomendações

Estratégias de ventilação⁽¹⁾

- (a) O CPAP isolado apresenta resultados equiparáveis à intubação e ventilação em termos de mortalidade e incidência de DBP às 36 semanas. (nível de evidência 1b) (Morley et al. (2008) ,Finer et al. (2010a)).
- (b) Quanto mais precoce for a aplicação do CPAP, mais elevada é a probabilidade de evitar a ventilação mecânica (nível de evidência 1b), e devem ser usados cateteres binasais curtos a uma pressão de pelo menos 5 cm de H₂O (Sweet et al. (2010)).
- (c) O uso da NIPPV está associado a uma menor falência da extubação (Ramanathan (2010)).
- (d) A ventilação a volume controlado está associada a uma menor taxa de morte/DBP, dias de ventilação e risco hipocápnia do que a ventilação a pressão controlada (Wheeler et al. (2011))
- (e) A experiência individual do clínico responsável e do centro hospitalar em causa, as características clínicas do recém-nascido, o uso de estratégias e protocolos com vista a minimizar a lesão pulmonar, parecem assumir-se como mais preponderantes na terapêutica do que o modo de ventilação escolhido (Sweet et al. (2010)).
- (f) Os dados disponíveis sugerem que o uso da ventilação com volume garantido, aliada a outras estratégias protetoras da integridade pulmonar, corresponde a uma plausível abordagem para diminuir as lesões pulmonares causadas pela ventilação (Keszler (2009)).
- (g) A terapêutica com cafeína permite uma redução da duração da ventilação mecânica em casos de apneia da prematuridade e aparenta estar associada a melhores resultados a longo prazo a nível do neurodesenvolvimento (Schmidt et al. (2006),Schmidt et al. (2007)).
- (h) A hipercápnia permissiva revela-se parece permitir uma extubação mais precoce e com menor taxa de falência. (Sweet et al. (2010)).
- (i) Níveis mais baixos de saturação de oxigénio (85 a 89%) estão associados a uma menor incidência de retinopatia da prematuridade, mas a um aumento significativo da mortalidade (Carlo et al. (2010); Stenson et al. (2011)).
- (j) O iNO não deve ser administrado de forma rotineira em caso de prematuros em falência respiratória hipóxica, nem como forma de prevenção da BDP e de lesões cerebrais (Barrington e Finer (2010))
- (k) Estudos futuros devem focar-se mais aprofundadamente na possibilidade de uso de iNO em certos subgrupos clínicos, como o caso da administração em recém-nascidos entre os 7 e 14 dias de vida sujeitos a suporte ventilatório, onde parece verificar-se um decréscimo da incidência de DBP (Barrington e Finer (2010)).

⁽¹⁾ - Conclusões adaptadas dos artigos referenciados

CONCLUSÃO

A doença das membranas hialinas, causa mais comum de dificuldade respiratória em prematuros, constitui uma entidade clínica de importância marcada em neonatologia, pela mortalidade e, especialmente, morbidade, que ainda representa.

Para além da categórica relação com a prematuridade, salienta-se a associação a fatores de risco como a diabetes materna, o sexo masculino, a asfixia perinatal, a hipotermia, gestações múltiplas e o parto por cesariana.

Esta patologia deve-se a um défice na síntese de surfatante pelos pneumócitos tipo II imaturos ou à sua inativação do mesmo por moléculas inibitórias. Do ponto de vista histopatológico, as membranas hialinas correspondem à combinação de epitélio descamado com exsudato proteináceo eosinófilo alveolar gerado pelo aumento da permeabilidade capilar e edema.

No capítulo da etiologia, convém demarcar a contribuição de numerosos fatores ambientais mas, igualmente, genéticos. Distúrbios e polimorfismos associados aos genes codificadores das proteínas de surfatante, do ABCA3 e ao gene NKX2.1, embora ainda não totalmente conhecidos, apresentam-se como possível resposta para casos de recém-nascidos com doença atípica.

Do ponto de vista clínico, são típicos os sinais de dificuldade respiratória de instalação precoce, ainda na sala de partos ou no decurso das primeiras horas após o nascimento, com agravamento nos primeiros 2 a 3 dias de vida. Após este período, inicia-se a recuperação, em casos de doença não complicada, podendo a necessidade de oxigénio suplementar e suporte arrastar-se por semanas a meses em caso de doença severa.

O diagnóstico deve ser baseado na suspeita clínica aliada a achados radiológicos sugestivos, podendo revelar-se útil em casos de suspeita a análise sequencial de genes específicos. É importante estabelecer o diagnóstico diferencial com causas pulmonares, como

a taquipneia transitória do recém-nascido, o síndrome de aspiração meconial e a pneumonia, e extra-pulmonares, principalmente de origem cardíaca, pela necessidade do seu reconhecimento precoce e de pronta ação.

No campo da terapêutica, a administração pré-natal de corticosteróides tem sido prática rotineira para acelerar a maturação pulmonar. Serão necessárias investigações mais aprofundadas no sentido de determinar o corticosteróide mais benéfico para uso clínico, e de delinear as situações que podem beneficiar da administração de múltiplas doses. Os corticosteróides de uso pós-natal, pelos riscos que acarretam a curto e a longo prazo, não têm utilização generalizada na terapêutica da DMH.

Na terapêutica com surfatante exógeno, embora as preparações naturais ainda constituam a opção preferencial, surgem surfatantes sintéticos que, apesar de ainda não licenciados, demonstram eficácia pelo menos equivalente à dos surfatantes naturais. Será importante, ainda, a realização de estudos que permitam estabelecer consensos relativamente ao melhor “timing” de administração: profilaticamente, pela técnica INSURE (*Intubate-SURfactant-Extubate to CPAP*), ou de forma seletiva, em recém-nascidos suportados com CPAP, apenas em caso de necessidade.

No domínio das estratégias de suporte ventilatório, impõe-se uma tendência para a utilização de ventilações não invasivas (CPAP, NIPPV), de forma a evitar os impactos do “barotrauma”, “volutrauma” e “atelectrauma” subjacentes à ventilação mecânica. O uso desta restringe-se a casos mais severos, recorrendo a modos e modalidades de suporte ventilatório o mais suaves possível.

Relativamente a algumas terapêuticas, técnicas e cuidados auxiliares, salienta-se os benefícios da administração de cafeína e a possibilidade do uso da hipercápnia permissiva para redução da duração da VM. Por outro lado, aconselha-se cautela com o uso de baixos valores de SpO₂ (85-89%) na suplementação de oxigénio e não se recomenda o uso rotineiro

de iNO no tratamento da DMH, ressaltando-se a necessidade de estudos no sentido de determinar subgrupos clínicos nos quais o benefício retirado seja superior aos riscos, a curto e a longo prazo, que esta terapêutica acarreta.

Começa então a estabelecer-se uma abordagem que inclui uma adequada conjugação e balanço destas diferentes terapêuticas e técnicas. Na sinergia que resulta desta combinação, conjuntamente com possíveis novas adições provenientes da investigação, como são o caso de novas preparações e formas de administração de surfatante, e modos de ventilação invasiva e não invasiva que acarretem menor morbidade a nível pulmonar, encontra-se o caminho a seguir no sentido da obtenção de um melhor prognóstico associado à DMH.

AGRADECIMENTOS

Após o término deste trabalho, impõe-se o reconhecimento devido a quem contribuiu de forma vital para a sua concretização.

À Dra. Joana Mesquita, pela paciência, disponibilidade e pela forma afetuosa com que sempre me recebeu. Abrindo-me as portas da UCIN, permitiu-me o contacto não apenas com a teoria, mas igualmente com a prática clínica da neonatologia. Tornou assim a realização desta tese num processo enriquecedor a mais níveis do que inicialmente esperava.

À Prof. Dra. Jeni Canha, pela prontidão, celeridade e experiência que demonstrou em todo este processo, dados reveladores de um profissionalismo e rigor que constituem indubitavelmente um exemplo.

Um especial agradecimento a todo o corpo de trabalho da Maternidade Bissaya Barreto e do Hospital Pediátrico Professor Carmona da Mota.

BIBLIOGRAFIA

- Alexander, G.R., Kogan, M., Martin, J. & Papiernik, E. (1998) What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clinical obstetrics and gynecology*, **41**, 114-125.
- Aly, H. (2004) Respiratory disorders in the newborn: identification and diagnosis. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*, **25**, 201-208.
- Avery, G.B., MacDonald, M.G., Seshia, M.M.K. & Mullett, M.D. (2005) *Avery's neonatology : pathophysiology & management of the newborn*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Avery, M.E. & Mead, J. (1959) Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *A.M.A. journal of diseases of children*, **97**, 517-523.
- Barrington, K.J. & Finer, N. (2010) Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000509.
- Baumer, J.H. (2000) International randomised controlled trial of patient triggered ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, **82**, F5-F10.
- Beck, J., Reilly, M., Grasselli, G., Mirabella, L., Slutsky, A.S., Dunn, M.S. & Sinderby, C. (2009) Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Pediatric research*, **65**, 663-668.
- Been, J.V. & Zimmermann, L.J. (2007) What's new in surfactant? A clinical view on recent developments in neonatology and paediatrics. *European journal of pediatrics*, **166**, 889-899.

- Bhandari, V. (2010) Nasal intermittent positive pressure ventilation in the newborn: review of literature and evidence-based guidelines. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, **30**, 505-512.
- Bhandari, V., Finer, N.N., Ehrenkranz, R.A., Saha, S., Das, A., Walsh, M.C., Engle, W.A. & VanMeurs, K.P. (2009) Synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation and neonatal outcomes. *Pediatrics*, **124**, 517-526.
- Blickstein, I., Shinwell, E.S., Lusky, A. & Reichman, B. (2005) Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *American journal of obstetrics and gynecology*, **192**, 360-364.
- Bloom, B.T. & Clark, R.H. (2005) Comparison of Infasurf (calfactant) and Survanta (beractant) in the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, **116**, 392-399.
- Bloom, B.T., Kattwinkel, J., Hall, R.T., Delmore, P.M., Egan, E.A., Trout, J.R., Malloy, M.H., Brown, D.R., Holzman, I.R., Coghill, C.H., Carlo, W.A., Pramanik, A.K., McCaffree, M.A., Toubas, P.L., Laudert, S., Gratny, L.L., Weatherstone, K.B., Seguin, J.H., Willett, L.D., Gutcher, G.R., Mueller, D.H. & Topper, W.H. (1997) Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, **100**, 31-38.
- Brasch, F., Schimanski, S., Muhlfeld, C., Barlage, S., Langmann, T., Aslanidis, C., Boettcher, A., Dada, A., Schrotten, H., Mildenerger, E., Prueter, E., Ballmann, M., Ochs, M., Johnen, G., Griese, M. & Schmitz, G. (2006) Alteration of the pulmonary surfactant system in full-term infants with hereditary ABCA3 deficiency. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **174**, 571-580.
- Carlo, W.A., Finer, N.N., Walsh, M.C., Rich, W., Gantz, M.G., Lupton, A.R., Yoder, B.A., Faix, R.G., Das, A., Poole, W.K., Schibler, K., Newman, N.S., Ambalavanan, N., Frantz, I.D., 3rd, Piazza, A.J., Sanchez, P.J., Morris, B.H., Laroia, N., Phelps, D.L., Poindexter, B.B., Cotten, C.M., Van Meurs, K.P., Duara, S., Narendran, V., Sood, B.G., O'Shea, T.M., Bell, E.F., Ehrenkranz, R.A., Watterberg, K.L. & Higgins, R.D. (2010) Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine*, **362**, 1959-1969.

- Carvalho, M.A., Faundes, A. & Santos, L.C. (1997) Pregnancy-induced hypertension and hyaline membrane disease. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, **58**, 197-202.
- Chang, E.Y., Menard, M.K., Vermillion, S.T., Hulsey, T. & Ebeling, M. (2004) The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, **191**, 1414-1417.
- Clements, J.A. (1957) Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med*, **95**, 170-172.
- Cole, F.S., Noguee, L.M. & Hamvas, A. (2006) Defects in surfactant synthesis: clinical implications. *Pediatric clinics of North America*, **53**, 911-927, ix.
- Cools, F., Askie, L.M., Offringa, M., Asselin, J.M., Calvert, S.A., Courtney, S.E., Dani, C., Durand, D.J., Gerstmann, D.R., Henderson-Smart, D.J., Marlow, N., Peacock, J.L., Pillow, J.J., Soll, R.F., Thome, U.H., Truffert, P., Schreiber, M.D., Van Reempts, P., Vendettuoli, V. & Vento, G. (2010) Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*.
- Cowett RM (2002) The Infant of the Diabetic Mother *Neoreviews*, **3**: 173-189
- Crowther, C.A. & Harding, J.E. (2007) Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003935.
- Curet, L.B., Rao, A.V., Zachman, R.D., Morrison, J., Burkett, G. & Poole, W.K. (1983) Maternal smoking and respiratory distress syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*, **147**, 446-450.

- Dalziel, S.R., Walker, N.K., Parag, V., Mantell, C., Rea, H.H., Rodgers, A. & Harding, J.E. (2005) Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*, **365**, 1856-1862.
- Dani, C., Barp, J., Berti, E. & Bertini, G. (2009) Surfactant in the preterm infant: what's going on. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*, **22 Suppl 3**, 3-5.
- Davis D. & Barrington K. (2005) Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatrics & child health*, **10**, 109-116.
- De Paoli, A.G., Davis, P.G., Faber, B. & Morley, C.J. (2002) Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002977.
- Dobbs, L.G. (1989) Pulmonary surfactant. *Annual review of medicine*, **40**, 431-446.
- Donn, S.M. (2009) Neonatal ventilators: how do they differ? *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, **29 Suppl 2**, S73-78.
- Engle, W.A. (2008) Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*, **121**, 419-432.
- Fanaroff, A.A., Martin, R.J. & Walsh, M.C. (2006) *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant*. Mosby Elsevier, Philadelphia, Pa.
- Finer, N.N., Carlo, W.A., Walsh, M.C., Rich, W., Gantz, M.G., Laptook, A.R., Yoder, B.A., Faix, R.G., Das, A., Poole, W.K., Donovan, E.F., Newman, N.S., Ambalavanan, N., Frantz, I.D., 3rd, Buchter, S., Sanchez, P.J., Kennedy, K.A., Laroia, N., Poindexter, B.B., Cotten, C.M., Van Meurs, K.P., Duara, S., Narendran, V., Sood, B.G., O'Shea, T.M., Bell, E.F., Bhandari, V., Watterberg, K.L. & Higgins, R.D. (2010a) Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine*, **362**, 1970-1979.

- Finer, N.N., Merritt, T.A., Bernstein, G., Job, L., Mazela, J. & Segal, R. (2010b) An open label, pilot study of Aerosurf(R) combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, **23**, 303-309.
- Flidel-Rimon Orna & Eric S. Shinwell (2005) Respiratory Distress in the Term and Near-term Infant. *NeoReviews*, **6** 289-297
- Fujii, A.M. & Carillo, M. (2009) Animal-derived surfactant treatment of respiratory distress syndrome in premature neonates: a review. *Drugs Today (Barc)*, **45**, 697-709.
- Garmany, T.H., Wambach, J.A., Heins, H.B., Watkins-Torry, J.M., Wegner, D.J., Bennet, K., An, P., Land, G., Saugstad, O.D., Henderson, H., Nogee, L.M., Cole, F.S. & Hamvas, A. (2008) Population and disease-based prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. *Pediatric research*, **63**, 645-649.
- Gupta, S., Sinha, S.K. & Donn, S.M. (2009) The effect of two levels of pressure support ventilation on tidal volume delivery and minute ventilation in preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, **94**, F80-83.
- Haataja, R. & Hallman, M. (2002) Surfactant proteins as genetic determinants of multifactorial pulmonary diseases. *Annals of medicine*, **34**, 324-333.
- Halliday, H.L. (2005) History of surfactant from 1980. *Biology of the neonate*, **87**, 317-322.
- Halliday, H.L., Ehrenkranz, R.A. & Doyle, L.W. (2009) Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001145.
- Halliday, H.L., Ehrenkranz, R.A. & Doyle, L.W. (2010) Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001146.

- Hamvas, A. (2010) Evaluation and management of inherited disorders of surfactant metabolism. *Chinese medical journal*, **123**, 2943-2947.
- Hamvas, A., Noguee, L.M., Mallory, G.B., Jr., Spray, T.L., Huddleston, C.B., August, A., Dehner, L.P., deMello, D.E., Moxley, M., Nelson, R., Cole, F.S. & Colten, H.R. (1997) Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *The Journal of pediatrics*, **130**, 231-239.
- Hamvas, A., Trusgnich, M., Brice, H., Baumgartner, J., Hong, Y., Noguee, L.M. & Cole, F.S. (2001) Population-based screening for rare mutations: high-throughput DNA extraction and molecular amplification from Guthrie cards. *Pediatric research*, **50**, 666-668.
- Hermansen, C.L. & Lorah, K.N. (2007) Respiratory distress in the newborn. *American family physician*, **76**, 987-994.
- Hermeto, F., Bottino, M.N., Vaillancourt, K. & Sant'Anna, G.M. (2009) Implementation of a respiratory therapist-driven protocol for neonatal ventilation: impact on the premature population. *Pediatrics*, **123**, e907-916.
- Ho, J.J., Henderson-Smart, D.J. & Davis, P.G. (2002) Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002975.
- Holm, B.A., Kapur, P., Irish, M.S. & Glick, P.L. (1997) Physiology and pathophysiology of lung development. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, **17**, 519-527.
- Hooper, S.B. & Harding, R. (1995) Fetal lung liquid: a major determinant of the growth and functional development of the fetal lung. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, **22**, 235-247.

Jobe, A.H. (1993) Pulmonary surfactant therapy. *The New England journal of medicine*, **328**, 861-868.

Keszler, M. (2009) INSURE, Infant Flow, Positive Pressure and Volume Guarantee--tell us what is best: selection of respiratory support modalities in the NICU. *Early human development*, **85**, S53-56.

Kocherginskii N. M. & Ryumina I. I. Correction of surfactant deficiency in respiratory distress syndrome by lipid preparations (review) *Pharmaceutical Chemistry Journal* **22** 10, 738-744

Kohler, E. & Babbitt, D.P. (1970) Dystrophic thoraces and infantile asphyxia. *Radiology*, **94**, 55-62.

Kribs, A. (2006) Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics*, **117**, 1858-1859; author reply 1859.

Lam, B.C., Ng, Y.K. & Wong, K.Y. (2005) Randomized trial comparing two natural surfactants (Survanta vs. bLES) for treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatric pulmonology*, **39**, 64-69.

Liggins, G.C. & Howie, R.N. (1972) A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*, **50**, 515-525.

Lista, G., Colnaghi, M., Castoldi, F., Condo, V., Reali, R., Compagnoni, G. & Mosca, F. (2004) Impact of targeted-volume ventilation on lung inflammatory response in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatric pulmonology*, **37**, 510-514.

López-Candiani C, Santamaría-Arza C, Macías-Avilés HA & Cruz-Galicia J, (2010) Respiratory distress due to surfactant deficiency in a third-level hospital with no in-patient deliveries. Factors related to mortality. *Bol Med Hosp Infant Mex*, **67**, 98-107

- Lyra, P.P., Diniz, E.M., Abe-Sandes, K., Angelo, A.L., Machado, T.M. & Cardeal, M. (2011) Surfactant protein B gene polymorphism in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]*, **44**, 66-72.
- Martin R & Saker F (2010) Overview of neonatal respiratory disorders: Disorders of transition *UpToDate*® (acessível em www.uptodate.com/contents/overview-of-neonatal-respiratory-distress-disorders-of-transition à data de 2 de Outubro de 2011)
- Morley, C.J., Davis, P.G., Doyle, L.W., Brion, L.P., Hascoet, J.M. & Carlin, J.B. (2008) Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *The New England journal of medicine*, **358**, 700-708.
- Moya, F. (2009) Synthetic surfactants: where are we? Evidence from randomized, controlled clinical trials. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, **29 Suppl 2**, S23-28.
- Moya, F., Sinha, S., Gadzinowski, J., D'Agostino, R., Segal, R., Guardia, C., Mazela, J. & Liu, G. (2007) One-year follow-up of very preterm infants who received lucinactant for prevention of respiratory distress syndrome: results from 2 multicenter randomized, controlled trials. *Pediatrics*, **119**, e1361-1370.
- Moya, F.R., Gadzinowski, J., Bancalari, E., Salinas, V., Kopelman, B., Bancalari, A., Kornacka, M.K., Merritt, T.A., Segal, R., Schaber, C.J., Tsai, H., Massaro, J. & d'Agostino, R. (2005) A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics*, **115**, 1018-1029.
- Osborn, D.A., Jeffery, H.E., Bredemeyer, S.L., Polverino, J.M. & Reid, S. (2000) Targeted early rescue surfactant in ventilated preterm infants using the click test. *Pediatrics*, **106**, E30.

Osiris study group (1992) Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant--the judgment of OSIRIS. The OSIRIS Collaborative Group (open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency--the role of surfactant. *Lancet*, **340**, 1363-1369.

Pandit, P.B., Dunn, M.S., Kelly, E.N. & Perlman, M. (1995) Surfactant replacement in neonates with early chronic lung disease. *Pediatrics*, **95**, 851-854.

Pattle, R.E. (1955) Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Nature*, **175**, 1125-1126.

Peltoniemi, O.M., Kari, M.A., Lano, A., Yliherva, A., Puosi, R., Lehtonen, L., Tammela, O. & Hallman, M. (2009) Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, **94**, F402-406.

Ramanathan, R. (2009) Animal-derived surfactants: where are we? The evidence from randomized, controlled clinical trials. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, **29 Suppl 2**, S38-43.

Ramanathan R, Sekar, KC, Rasmussen M, Bhatia J, Soll RF (2009) Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) after surfactant treatment for respiratory distress syndrome (RDS) in preterm infants <30 weeks gestation: multicenter, randomized, clinical trial. Late-breaker Abstract. *Pediatrics* 2009 A3212.6

Ramanathan, R. (2010) Nasal respiratory support through the nares: its time has come. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, **30 Suppl**, S67-72.

Ramanathan, R. & Sardesai, S. (2008) Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, **28 Suppl 1**, S41-46.

- Ramet, M., Haataja, R., Marttila, R., Floros, J. & Hallman, M. (2000) Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population. *American journal of human genetics*, **66**, 1569-1579.
- Reyes, Z.C., Claire, N., Tauscher, M.K., D'Ugard, C., Vanbuskirk, S. & Bancalari, E. (2006) Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants. *Pediatrics*, **118**, 1409-1417.
- Roberts, D. & Dalziel, S. (2006) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, **3**, CD004454.
- Rojas, M.A., Lozano, J.M., Rojas, M.X., Laughon, M., Bose, C.L., Rondon, M.A., Charry, L., Bastidas, J.A., Perez, L.A., Rojas, C., Ovalle, O., Celis, L.A., Garcia-Harker, J. & Jaramillo, M.L. (2009) Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, **123**, 137-142.
- Salihu, H.M., McCaigney, T.N., Aliyu, M.H., Williams, A.T., Dimmitt, R.A. & Alexander, G.R. (2005) Intrauterine tobacco smoke exposure and hyaline membrane disease amongst triplets. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, **25**, 23-27.
- Sandri, F., Plavka, R., Ancora, G., Simeoni, U., Stranak, Z., Martinelli, S., Mosca, F., Nona, J., Thomson, M., Verder, H., Fabbri, L. & Halliday, H. (2010) Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*, **125**, e1402-1409.
- Schmidt, B., Roberts, R.S., Davis, P., Doyle, L.W., Barrington, K.J., Ohlsson, A., Solimano, A. & Tin, W. (2006) Caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine*, **354**, 2112-2121.
- Schmidt, B., Roberts, R.S., Davis, P., Doyle, L.W., Barrington, K.J., Ohlsson, A., Solimano, A. & Tin, W. (2007) Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine*, **357**, 1893-1902.

- Sinha, S.K., Lacaze-Masmonteil, T., Valls i Soler, A., Wiswell, T.E., Gadzinowski, J., Hajdu, J., Bernstein, G., Sanchez-Luna, M., Segal, R., Schaber, C.J., Massaro, J. & d'Agostino, R. (2005) A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, **115**, 1030-1038.
- Soll, R. & Ozek, E. (2009) Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000141.
- Soll, R.F. (2000) Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000144.
- Soll, R.F. (2009) Inhaled nitric oxide in the neonate. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, **29** Suppl 2, S63-67.
- Soll, R.F. & Morley, C.J. (2001) Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000510.
- Stenson, B., Brocklehurst, P. & Tarnow-Mordi, W. (2011) Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine*, **364**, 1680-1682.
- Stevens, T.P., Harrington, E.W., Blennow, M. & Soll, R.F. (2007) Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003063.
- Stevens, T.P. & Sinkin, R.A. (2007) Surfactant replacement therapy. *Chest*, **131**, 1577-1582.
- Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., Plavka, R., Saugstad, O.D., Simeoni, U., Speer, C.P. & Halliday, H.L. (2010) European consensus guidelines on

the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*, **97**, 402-417.

Sweet, D.G. & Halliday, H.L. (2009) The use of surfactants in 2009. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, **94**, 78-83.

Valls i Soler, A., Pijoan, J.I., Pallas Alonso, C.R. & de la Cruz Bertolo, J. (2006) [EuroNeoStat. A European information system on the outcomes of care for extremely low birth-weight infants]. *An Pediatr (Barc)*, **65**, 1-4.

Wang, Y., Kuan, P.J., Xing, C., Cronkhite, J.T., Torres, F., Rosenblatt, R.L., DiMaio, J.M., Kinch, L.N., Grishin, N.V. & Garcia, C.K. (2009) Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *American journal of human genetics*, **84**, 52-59.

Wapner, R.J., Sorokin, Y., Mele, L., Johnson, F., Dudley, D.J., Spong, C.Y., Peaceman, A.M., Leveno, K.J., Malone, F., Caritis, S.N., Mercer, B., Harper, M., Rouse, D.J., Thorp, J.M., Ramin, S., Carpenter, M.W. & Gabbe, S.G. (2007) Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *The New England journal of medicine*, **357**, 1190-1198.

Warren, J.B. & Anderson, J.M. (2010) Newborn respiratory disorders. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*, **31**, 487-495; quiz 496.

Welty S (2010) Treatment and complications of respiratory distress syndrome in preterm infants. *UpToDate®* (acessível em www.uptodate.com/contents/treatment-and-complications-of-respiratory-distress-syndrome-in-preterm-infants à data de 2 de Outubro de 2011)

Welty S & Weisman L (2010) Prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants. *UpToDate®* (acessível em www.uptodate.com/contents/prevention-of-respiratory-distress-syndrome-in-preterm-infants à data de 2 de Outubro de 2011)

- Wheeler, K.I., Klingenberg, C., Morley, C.J. & Davis, P.G. (2011) Volume-Targeted versus Pressure-Limited Ventilation for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*, **100**, 219-227.
- White, E., Shy, K.K., Daling, J.R. & Guthrie, R.D. (1986) Maternal smoking and infant respiratory distress syndrome. *Obstetrics and gynecology*, **67**, 365-370.
- Wiswell, T.E., Graziani, L.J., Kornhauser, M.S., Cullen, J., Merton, D.A., McKee, L. & Spitzer, A.R. (1996) High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics*, **98**, 1035-1043.
- Yeh, T.F., Lin, H.C., Chang, C.H., Wu, T.S., Su, B.H., Li, T.C., Pyati, S. & Tsai, C.H. (2008) Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*, **121**, e1310-1318.
- Yost, C.C. & Soll, R.F. (2000) Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001456.
- Zola, E.M., Gunkel, J.H., Chan, R.K., Lim, M.O., Knox, I., Feldman, B.H., Denson, S.E., Stonestreet, B.S., Mitchell, B.R., Wyza, M.M. & et al. (1993) Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *The Journal of pediatrics*, **122**, 453-459.